

Etudes sur l'Intradermo-réaction aux Suspensions de Tréponèmes Formolés

(Souche NICHOLS pathogène)

Travail de la Clinique Dermato-Vénéréologique de l'Antiquaille
(Professeur J. GATÉ)

et du Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine et
de Pharmacie de Lyon (Professeur R. SOHIER)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13 JUIN 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

SIMERAY Alain

Né le 10 Août 1923 à VESOUL (Haute-Saône)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

—
1953

SIMERAY (Alain)

Etudes sur l'intradermo-réaction aux suspensions de tréponèmes formolés (Souche Nichols pathogène).

Travail de la Clinique Dermato-Vénérologique de l'Antiquaille (Prof. J. Gaté) et du Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon (Prof. R. Sohier).

Lyon, Imprimerie des Beaux-Arts, C. Annequin, 1953. In-8, 68 p., fig.

(Thèse Médecine Lyon, 1952-1953 N° 116)

SIMERAY (Alain)

Etudes sur l'intradermo-réaction aux suspensions de tréponèmes formolés (Souche Nichols pathogène).

Travail de la Clinique Dermato-Vénérologique de l'Antiquaille (Prof. J. Gaté) et du Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon (Prof. R. Sohier).

Lyon, Imprimerie des Beaux-Arts, C. Annequin, 1953. In-8, 68 p., fig.

(Thèse Médecine Lyon, 1952-1953 N° 116)

SIMERAY (Alain)

Etudes sur l'intradermo-réaction aux suspensions de tréponèmes formolés (Souche Nichols pathogène).

Travail de la Clinique Dermato-Vénérologique de l'Antiquaille (Prof. J. Gaté) et du Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon (Prof. R. Sohier).

Lyon, Imprimerie des Beaux-Arts, C. Annequin, 1953. In-8, 68 p., fig.

(Thèse Médecine Lyon, 1952-1953 N° 116)

SIMERAY (Alain)

Etudes sur l'intradermo-réaction aux suspensions de tréponèmes formolés (Souche Nichols pathogène).

Travail de la Clinique Dermato-Vénérologique de l'Antiquaille (Prof. J. Gaté) et du Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon (Prof. R. Sohier).

Lyon, Imprimerie des Beaux-Arts, C. Annequin, 1953. In-8, 68 p., fig.

(Thèse Médecine Lyon, 1952-1953 N° 116)

ETUDES
SUR L'INTRADERMO-RÉACTION
AUX SUSPENSIONS
DE TRÉPONÈMES FORMOLÉS
(Souche NICHOLS pathogène)

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire.....	MM. J. LEPINE
Doyen	HERMANN
Assesseur	GATÉ

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, VILLARD, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL,
FAVRE, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND

PROFESSEURS

Clinique médicale A.....	MM. FROMENT
Clinique médicale B	P. RAVAUULT
Clinique chirurgicale A.....	SANTY
Clinique chirurgicale B	WERTHEIMER
Clinique médicale infantile et Hygiène premier âge.....	BERNHEIM
Clinique ophtalmologique	BONNET
Clinique oto-rhino-laryngologique	REBATTU
Clinique urologique	CIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOURT
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	GATÉ
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....	SEDALLIAN
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	GUILLEMINET
Clinique gynécologique	POLLOSSON
Clinique obstétricale et Accouchements.....	PIGEAUD
Clinique stomatologique	DUCLOS
Histologie	NOEL
Pharmacie et Pharmacologie.....	LEULIER
Matière médicale et Botanique.....	X...
Physiologie	HERMANN
Anatomie pathologique.....	J.-F. MARTIN
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTHUS dét. à Beyrouth
Médecine du Travail.....	MAZEL
Parasitologie et Pathologie externe.....	GARIN
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	CHAMBON
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSERAND
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....	DELORE
Anatomie	GABRIELLE
Pathologie interne.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Pathologie chirurgicale.....	MALLET-GUY
Biologie médicale.....	JOURDAN
Pharmacie galénique.....	REVOL
Médecine légale et déontologie.....	BOURRET
Thérapeutique	LEVRAT
Hygiène	SOHIER
Botanique et cryptogamie.....	NETIEN

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSSILLON
Chimie organique et Toxicologie.....	BADINAND
Pharmacie et Pharmacologie.....	DREVON

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Physique biologique.....	MM. BERGER	Parasitologie	MM. ROMAN
Parasitologie	COUDERT	Histologie	TUSQUES

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Pathologie médicale	MM. BRUN	Anatomie pathologique..	MM. A. GUICHARD
Pathologie médicale.....	M. GIRARD	Anatomie	M. LATARJET
Pathologie médicale.....	P. GIRARD	Neuro-chirurgie	LEQUIRE
Pathologie médicale.....	JEUNE	Oto-rhino-laryngologie ..	MAYOUX
Pathologie médicale.....	VACHON	Ophtalmologie	PAUFIQUE
Pathologie chirurgicale.....	BERARD	Urologie	PERRIN
Pathologie chirurgicale.....	DARGENT	Dermato-syphiligraphie ..	THIERS
Pathologie chirurgicale.....	DESJACQUES	Médecine légale.....	ROCHE
Pathologie chirurgicale.....	LABRY		
Pathologie chirurgicale.....	MANSUY		
Pathologie chirurgicale.....	A. TRILLAT		
Pathologie chirurgicale.....	GUILLET		
Obstétrique	BROCHIER		
Obstétrique	MAGNIN		

CHARGÉS DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

Hygiène	COUTURE
Chimie biologique.....	R. CREYSSEL —
Bactériologie	A. BERTOYE —
Physiologie	CIER —

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. GATÉ, Président ; SOHIER, COUDERT, THIERS, Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

Etudes sur l'Intradermo-réaction aux Suspensions de Tréponèmes Formolés

(Souche NICHOLS pathogène)

Travail de la Clinique Dermato-Vénéréologique de l'Antiquaille
(Professeur J. GATÉ)

et du Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine et
de Pharmacie de Lyon (Professeur R. SOHIER)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13 JUIN 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

SIMERAY Alain

Né le 10 Août 1923 à VESOUL (Haute-Saône)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

—
1953



A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

Le Docteur SIMERAY

Sa longue carrière, faite toute entière de dévouement et de désintéressement restera pour nous le meilleur des exemples.

A MES PARENTS

En témoignage de grande affection et de reconnaissance infinie pour tout ce qu'ils ont fait pour moi.

A MON FRÈRE

Avec toute mon affection.

A MA FAMILLE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur J. GATÉ

Professeur de Clinique Dermato-Syphiligraphique
Correspondant National de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

L'éclectisme de son enseignements précis et vivant, l'aimable bienveillance qu'il a manifestée en nous accueillant et l'ambiance si familiale de son Service resteront d'heureux souvenirs de trois années fructueuses pendant lesquelles nous avons appris à aimer la dermatologie.

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici notre très respectueuse admiration et notre profonde gratitude.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur SOHIER

Professeur d'Hygiène
Agrégré du Val-de-Grâce

Il a été le promoteur de cette étude et nous a fait le grand honneur de nous accueillir dans son laboratoire pour en élaborer la partie technique.

Son activité scientifique inlassable, la précision et l'objectivité de ses méthodes de travail ont fait notre admiration.

Nous lui sommes infiniment reconnaissant de l'intérêt bienveillant qu'il nous a témoigné et de l'aide si importante qu'il nous a apportée.

Qu'il veuille bien croire à notre profonde gratitude et à notre entier dévouement.

Monsieur le Professeur Agrégé THIERS

Médecin des Hôpitaux

Les enseignements qu'il nous a prodigués à ses conférences nous ont toujours séduit par leur clarté et leur originalité.

Nous le remercions de la bienveillance qu'il nous a manifestée dans les trop rares occasions qui nous ont été données de l'approcher et de l'honneur qu'il nous fait de nous juger.

Monsieur le Professeur Agrégé COUDERT

Maître de Conférences à la Faculté
Ancien Chef de Clinique Dermato-Vénérologique

Il nous a fait profiter de sa grande compétence en nous initiant à la Parasitologie et à l'Histologie de la peau.

Nous avons pu apprécier son érudition et son esprit de recherche toujours en éveil.

Nous sommes très touché de l'accueil qu'il nous a réservé au Laboratoire de la Clinique Dermatologique et des conseils qu'il nous a sans cesse prodigués avec une très grande amabilité.

Qu'il trouve ici l'hommage de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur J. PELLERAT

Chef de Clinique Dermato-Vénéréologique
Docteur ès Sciences

Il a beaucoup contribué à notre formation dermatologique.

Les années passées à ses côtés nous ont permis d'apprécier sa haute valeur scientifique et son sens clinique averti.

Il nous a prodigué ses conseils avec une rare amabilité et nous avons toujours trouvé auprès de lui un soutien précieux.

L'honneur qu'il nous a fait de nous confier le sujet de cette thèse, à laquelle il a montré beaucoup d'intérêt, n'est qu'une raison de plus pour lui exprimer ici, en même temps que notre profonde reconnaissance, notre respectueux et très sincère attachement.

A Monsieur le Docteur J. VAYRE

Chef de Clinique Dermato-Vénéréologique

Nous le remercions vivement de l'amicale attention qu'il nous a portée et des facilités qu'il nous a données pour effectuer notre expérimentation.

Nous sommes heureux de pouvoir lui dire toute notre sympathie.

A Monsieur le Docteur P. CUILLERET
Ancien Chef de Clinique Dermato-Vénéréologique

Il nous a permis d'effectuer une grande partie de notre expérimentation avec une liberté qui nous honore et nous a fait bénéficier de sa vaste expérience en nous donnant la possibilité de travailler à ses côtés.

Nous lui sommes profondément reconnaissant de sa bienveillante sollicitude et le prions de croire à notre respectueux attachement.

A Messieurs les Docteurs J. ROUSSET, P. BONDET
et R. VACHON

Anciens Chefs de Clinique Dermato-Vénéréologique

Ils nous ont prodigué de nombreuses fois leurs leçons et nous ont fait profiter de leur expérience.

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur TERRIER
Chef du Service de Physiothérapie
à la Clinique Dermatologique de l'Antiquaille

Nous lui sommes très reconnaissant de l'aimable accueil qu'il nous a toujours réservé et des techniques qu'il a bien voulu nous apprendre.

A Madame le Docteur S. GATÉ
Attachée au Laboratoire de Sérologie
de la Clinique Dermatologique

En hommage respectueux.

A Mademoiselle MURAT
Docteur en Pharmacie
Attachée au Laboratoire de recherches

En témoignage de vive sympathie.

A MES AMIS ET CAMARADES
DU CERTIFICAT D'ÉTUDE DERMATOLOGIQUE

A TOUS LES MEMBRES
DE LA CLINIQUE DERMATOLOGIQUE DE L'ANTIQUAILLE

A Monsieur le Médecin-Commandant OLIVIER

Spécialiste des Hôpitaux Militaires
Chef' du Service de Dermato-Vénérologie
de l'Hôpital Desgenettes

Il a apporté un appoint précieux à notre expérimentation et nous a toujours prodigué ses conseils éclairés avec la plus grande sollicitude.

Qu'il reçoive ici l'hommage de notre respectueuse et profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur THIVOLET

Interne des Hôpitaux

C'est grâce à ses hautes qualités de chercheur et à son travail incessant que cette étude a pu être entreprise.

Il a bien voulu nous associer à ses recherches et a toujours été pour nous un conseiller judicieux.

Nous ne saurons jamais assez le remercier de son aide primordiale et sommes très touché par l'amitié qu'il nous a sans cesse témoignée.

A Monsieur le Docteur ROLLAND

Nous le remercions très cordialement de sa large contribution et sommes heureux de lui exprimer ici notre profonde amitié.

AUX COLLABORATRICES ET COLLABORATEURS
DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX D'ALGER

INTRODUCTION

« Les lésions tertiaires sont pauvres en tréponèmes mais l'inoculation de ces produits à l'animal démontre que ces germes sont doués de leur activité normale. Il n'y a pas lieu de croire à l'affaiblissement de la virulence au cours de la maladie, c'est l'organisme qui change. Il acquiert notamment le pouvoir de réagir fortement vis-à-vis de faibles quantités de microbes spécifiques. Il est hors de doute que, dans la syphilis, intervient une hypersensibilité comparable à celle des tuberculeux pour la tuberculine et qui a pour effet de donner aux néoformations pathologiques une importance disproportionnée au nombre des germes qu'elles renferment » (Bordet).

Si l'on admet qu'il s'agit bien d'une hypersensibilité spécifique conditionnant de telles réactions, on doit pouvoir les reproduire par injections intra-dermiques d'antigènes spécifiques. Cependant, les nombreux essais entrepris dans ce sens n'ont pas fourni les résultats escomptés. Il semble que l'oubli dans lequel ils sont tombés soit dû à deux causes : d'une part à une mauvaise interprétation des résultats obtenus, ensuite à la spécificité souvent douteuse des produits employés pour tester cette allergie.

L'intradermo-réaction à la « luétine », comme l'a dit Degos (1), est « une réaction d'allergie, et elle n'est que cela ». On ne doit pas la comparer aux réactions sérologiques classiques, pas plus qu'au test de Nelson (2) et l'on pourra très bien la trouver négative dans des syphilis primaires ou secondaires dans lesquelles l'allergie ne s'est pas encore développée. Par contre, elle nous donnera des renseignements sur l'évolution de l'allergie spécifique au cours de la syphilis, allergie qui, nous le savons déjà, intervient dans le déterminisme des lésions tertiaires. L'intérêt de ce

test est d'autant plus important qu'il apporte un élément supplémentaire indépendant des réactions sérologiques pouvant, par comparaison avec elles, aider à résoudre certains problèmes mal éclaircis par la seule sérologie.

La deuxième cause du discrédit de la méthode, et non la moindre, fut son défaut de spécificité. L'impossibilité de cultiver vraiment le tréponème pâle, la difficulté d'obtenir un antigène suffisamment sensible en même temps que dépourvu de protéines étrangères à partir d'organes infectés d'origine humaine ou animale, nous explique les essais aussi nombreux que variés entrepris dans cette voie. Mieux qu'une étude critique, une revue des travaux antérieurs nous montrera que le but vers lequel tendaient les expérimentateurs ne paraît pas avoir été atteint.

Actuellement, il semble que nous possédons un antigène répondant aux conditions de spécificité et de sensibilité exigées. C'est avec cette suspension purifiée de tréponèmes préparée selon la technique de Eagle, Nelson et Magnuson (3, 4, 5) et déjà utilisée par Marshak et Rothmann (6), que nous avons repris l'étude de l'intradermo-réaction aux antigènes spécifiques dans la syphilis. Depuis 1951, dans des recherches poursuivies parallèlement à celles du test de Nelson, nous avons étudié la sensibilité cutanée à la suspension de tréponèmes d'une part chez l'homme, principalement à la Clinique dermato-syphiligraphique de l'Antiquaille (Professeur Gaté), d'autre part chez le lapin syphilité, au Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine et de Pharmacie (Professeur R. Sohier) où nous préparons la suspension purifiée de tréponèmes.

Nous rapporterons dans ce travail (1) les résultats obtenus et les déductions que nous croyons pouvoir en tirer dès maintenant.

(1) Cette étude a pu être réalisée, pour une part, grâce à une allocation de la Caisse Régionale de Sécurité Sociale.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Dans leurs premiers essais, les chercheurs se sont adressés à des extraits d'organes humains syphilitisés pour en extraire un antigène ; puis, sous l'impulsion de Noguchi, tous les efforts tendirent vers l'obtention, par culture, d'une « luétine » qui devait être, pour la syphilis l'équivalent de la tuberculine pour la tuberculose. Malheureusement, ces espoirs ne furent pas confirmés par l'expérimentation. Bien plus, la constatation d'une hypersensibilité non spécifique chez les syphilitiques favorisa le développement, par Dujardin, de la théorie des hétéro-allergies. Mais, si l'hypothèse paraissait séduisante, elle ne concorda pas avec les données expérimentales. Devant l'impossibilité de cultiver le tréponème pâle et la difficulté de se procurer des organes humains riches en tréponèmes, on pensa à utiliser des organes animaux, principalement des testicules de lapins inoculés avec des souches pathogènes de tréponèmes pâles.

Si de nombreux travaux se rapportent à l'étude de l'allergie syphilitique chez l'homme, ceux ayant trait à l'allergie cutanée dans la syphilis expérimentale sont beaucoup plus rares.

I. — L'ALLERGIE CUTANÉE AUX EXTRAITS D'ORIGINE HUMAINE

Dès 1906, Jadassohn (7) tente d'appliquer à la syphilis la méthode que Von Pirquet avait préconisée pour la tuberculose. Il se sert comme antigène d'un extrait de foie de fœtus hérédo-syphi-

litique mais n'obtient qu'une réaction positive dans un cas de syphilis secondaire maligne.

En 1908, Tedeschi (8) pratique des ophtalmo-réactions et des cuti-réactions à l'aide d'un extrait aqueux de chancres syphilitiques. Alors que les premières se montrent inefficaces, il note un cas de cuti positive chez un syphilitique.

Meirowsky, en 1909 (9), reprend les travaux de Jadassohn. La réaction à l'extrait de foie hérédosyphilitique est positive chez 96 % des syphilitiques, les réactions témoins à l'extrait de foie de fœtus normal étant constamment négatives.

Ciuffo, dans la même année (10), et Nobl, en 1910, n'obtiennent aucun résultat positif.

En 1910, la question fut mise au point par Nicolas, Favre, Gauthier et Charlet (12). A partir d'un extrait de foie de fœtus hérédosyphilitique qu'ils nomment « syphiline » et après des essais infructueux de cuti-réactions, ces auteurs remarquent que les intradermo-réactions sont constamment positives dans les syphilis tertiaires ainsi que dans quelques cas de syphilis secondaires alors qu'elles sont négatives chez les sujets sains. Ils attirent déjà l'attention sur trois points particuliers :

— L'importance primordiale de la spécificité du produit employé.

— La non-concordance de la réaction à la « syphiline » et des réactions sérologiques.

— La constance de sa positivité dans la syphilis tertiaire.

Ces travaux furent le point de départ de plusieurs expérimentations : si les résultats de Bertin et Le Bruyant (13) sont contradictoires, ceux de Fontana (14), Gavini (15), Nakato (16) et Benedek (17) confirment entièrement les conclusions de Nicolas et de ses collaborateurs.

Succédant à la « syphiline », la « phaline » de Fischer et Klausner (1913) (18), préparée à partir de poumons d'hérédosyphilitiques, fut l'objet d'une véritable commercialisation. Parmi les plus importantes statistiques, on peut citer celles de Klausner (19), Boas et Strup (20), Muller et Planner (21), Planner (22), Lauterstein et Planner (23), Pischel-Dohrmann (24), Martenstein et Granzow-Irrgang (25), Hollander (26), Caesar (27).

Enfin, en 1924, Busson reprend l'extrait de foie de fœtus hérédosyphilitique. Préparé à l'Institut Sérothérapique de Vienne, il fut

largement utilisé par Busson (28), Hollander (26), Skalweit (29), Rabbitsh (30), Wolf (31), Lehner et Rajka (32), Stainz de Aja et Gomez (33), Caesar (34).

Toutes ces statistiques, comparables tant par la nature des antigènes employés que par les résultats obtenus donnent comme pourcentage moyen :

10 %	de réactions positives dans les syphilis primaires			
60 %	—	—	—	secondaires
90 %	—	—	—	tertiaires
70 %	—	—	—	congénitales
12 %	—	—	chez les non-syphilitiques	

Ces déductions encourageantes, conformes aux données théoriques et cliniques, étaient pourtant entachées d'un défaut de spécificité évident que le mode de préparation des extraits devait nous faire prévoir. Il est probable que les efforts auraient tendu vers la purification de ces extraits dont la sensibilité était suffisante si l'espoir d'obtenir un antigène à partir de cultures de tréponèmes n'avait fait pratiquement abandonner ces recherches.

II. — L'ALLERGIE CUTANÉE AUX EXTRAITS DE CULTURES DE TRÉPONÈMES

Après avoir réussi à obtenir en 1911 une culture de tréponèmes pâles sur un milieu à base de sérum de cheval en présence d'un fragment de tissu frais, Noguchi pense pouvoir en tirer un extrait pour étudier l'allergie syphilitique chez l'homme. A partir des cultures, il obtient sa « luétine » en tuant les tréponèmes à 60° et en ajoutant un antiseptique. De la même manière, mais d'un milieu nonensemencé, il prépare un extrait témoin.

En 1913, Noguchi publie sa première statistique portant sur plus de 300 cas. Les résultats semblaient intéressants et ils furent bientôt contrôlés dans de nombreux travaux parmi lesquels on peut citer ceux de Gradwohl (36), Fox (37) en 1912 ; Faginoli et Fischella (38), Wolfsohn (39), A. Marie et B. Alcock (40), Rytina (41), Kaliski (42), Boas et Ditlevsen (43), Foster (44), Desneux (45), Loewenstein (46), Baermann et Heineman (47), Koemer (48), Cedercreutz (49), Gavini (50), Tzank et B. Alcock (51),

Lagane et B. Alcock (52), en 1913 ; enfin, en 1914, ceux de Jeanselme (53), Jortain (54) et Burnier (55).

Plus de 3.000 intradermo-réactions furent pratiquées, avec les résultats suivants :

30 %	de réactions positives dans les syphilis primaires			
40 %	—	—	—	secondaires
75 %	—	—	—	tertiaires
70 %	—	—	—	congénitales
50 %	—	—	—	nerveuses
30 %	—	—	chez les non-syphilitiques	

Déjà, cette étude purement statistique nous montre la moins grande spécificité de la luétine « culturale » (1) de Noguchi par rapport aux extraits précédemment utilisés. Ce défaut de spécificité allait d'ailleurs être rendu plus apparent par la suite.

Dès 1913, Noguchi signale lui-même que, chez les syphilitiques, l'injection de contrôle peut être le siège d'une réaction papuleuse souvent plus intense que celle donnée par la « luétine » (35), phénomène qui fut constaté par Nobl et Fluss en 1912 (11), Loevenstein (46), Boas et Ditleesen (43) en 1913. Cette réaction non spécifique vis-à-vis de l'injection témoin fut observée avec d'autres substances : avec la gélose par Stokes (1917) (56), Mc Neil (1918) (57), Kolmer (1920) (58), la gélatine par Busacca (1922) (59), Guttman et Kropatsch (1924) (60), le sérum de cheval par Catia (1929) (61), le glycocholate de soude par Loeper (62). On pensa qu'il devait exister une hypersensibilité non spécifique de la peau des syphilitiques, particulièrement accentuée dans la période tertiaire. Puis, des réactions positives à la « luétine » furent constatées chez des malades non syphilitiques ayant subi un traitement ioduré ou bromuré. Sherrick (63), Borberg (64), Kissmeyer (65) et Kolmer (66) en rapportent de nombreux cas. En dehors de tout traitement et chez des sujets sains, les réactions positives se montrèrent de plus en plus fréquentes. Blechmann, Delort et Tulasne (67) notent plus de 40 % de réactions positives chez les non syphilitiques, résultat confirmé par Fox (37), Boas (43), Baermann (47), Jeanselme (53), Jortain (54), Cederkreutz (49) et Burnier qui, dans une étude critique très complète (68) conclut à la faillite du test à la « luétine » du point de vue utilité pratique. Enfin, la

(1) Nous désignerons par ce terme, consacré par l'usage, l'antigène préparé à partir de cultures de tréponèmes.

« luétine » de Noguchi ne donna plus que des résultats insignifiants ou nuls si bien que Kolmer et Greebaum (58), Alderson (69), Smith et Gill (70) se demandent si le repiquages successifs n'ont pas modifié les propriétés antigéniques des tréponèmes. L'authenticité même des cultures de Noguchi, dans lesquelles les tréponèmes perdaient rapidement leur pouvoir pathogène, fut mise en doute par de nombreux auteurs parmi lesquels Kast et Kolmer (71). Par ailleurs, l'étude anatomo-pathologique de la papule obtenue par injection intradermique de « luétine », a montré à Benedek (17) une image de granulome inflammatoire banal et non pas celle d'une allergie typique.

Après l'échec de la « luétine » de Noguchi, plusieurs « luétines culturelles » réussirent cependant à faire l'objet de quelques travaux.

La « luétine » de Aristowsky et Hoeltzer (1928) (72) préparée à partir de cultures de tréponèmes sur un milieu à base de sérum de cheval en présence de cerveau de lapin, fut essayée sans grands résultats par Hoeltzer. Mais ces cultures n'étaient pas pures et les tréponèmes ne se sont jamais montrés pathogènes pour les animaux.

La « luétine » de Reiter (1929) provenait d'une culture de tréponèmes sur bouillon peptoné en présence d'un fragment de foie cuit. Elle fut expérimentée par Reiter (73), Mulzer (74) et Pockels (75), les contrôles s'effectuant avec des émulsions de cultures de *spirocheta dentium* préparées de façon identique. Il semble qu'il s'agissait d'une vraie culture de tréponèmes mais la souche obtenue était dépourvue de pouvoir pathogène et de propriétés antigéniques ; sa spécificité fut mise en doute par Wichmann (76).

Enfin, la « luétine » Kroo (1929), débarrassée par centrifugation et lavage de son milieu nutritif, fut employée par Joseph (77) et Ohya (78). Comme dans les précédentes cultures, les tréponèmes n'étaient pas pathogènes pour les animaux.

Malgré les nombreux essais de culture, il est très probable que le véritable agent étiologique de la syphilis n'a jamais été réellement cultivé. Si morphologiquement les tréponèmes cultureux ressemblent aux tréponèmes pâles, ils en diffèrent par de nombreux points bien étudiés par Bessemans et ses collaborateurs (79, 80, 81, 82). Ainsi, il fallait abandonner définitivement l'espoir d'obtenir des antigènes spécifiques à partir des diverses cultures de tréponèmes. Ces études cependant avaient attiré l'attention sur

l'existence d'une hypersensibilité non spécifique des syphilitiques vis-à-vis de substances variées, ce qui orienta les recherches dans une voie toute différente.

III. — L'HÉTÉRO-ALLERGIE DANS LA SYPHILIS

En 1922, Dujardin, dont les importants travaux sur l'allergie syphilitique ont eu un retentissement considérable (83, 84, 85, 86), admet que « l'allergie est à tout prendre un moyen défensif mis en œuvre par l'organisme et que cette allergie peut être stimulée par des moyens non spécifiques » (87). Comme corollaire, il pense qu'il doit être possible d'extérioriser l'allergie syphilitique par des antigènes non spécifiques. Des résultats de son expérimentation il conclut que la syphilis peut évoluer dans deux sens : ou bien il se produit une hypersensibilité tissulaire à la faveur de laquelle se développent des lésions gommeuses, ou bien la syphilis reste allergique et l'on assiste à des manifestations non gommeuses tels que la paralysie générale ou le tabes.

Dès 1910, Nicolas, Favre et Charlet (88) avaient étudié les réactions des syphilitiques à la tuberculine. Ils trouvaient des cuti-réactions constamment positives dans les syphilis tertiaires gommeuses et latentes mais ne signalaient pas l'anergie de la paralysie générale.

En 1915, Bechmann, Delort et Tulasne (67) avaient pensé que si les syphilitiques réagissaient à la tuberculine c'est qu'ils étaient en même temps tuberculinisés. Ayant eu l'idée d'expérimenter chez l'enfant hérédo-syphilitique ils trouvaient des cuti-réactions presque toujours négatives.

Enfin, on se rappelle que Noguchi s'était demandé si sa « lué-tine » n'agissait pas par le mécanisme d'une hypersensibilité non spécifique.

Ainsi, bien avant Dujardin, la théorie des hétéro-allergies dans la syphilis avait déjà été entrevue et même discutée. Les affirmations de Dujardin furent cependant contrôlées par divers auteurs.

Gougerot et Peyre (1927) (89) accueillent les conclusions de Dujardin avec enthousiasme et pensent pouvoir en tirer des applications pratiques non seulement dans le diagnostic mais dans le pronostic et même le traitement des syphilis nerveuses. Une intra-

dermo-réaction négative en période tertiaire signifierait que le malade serait menacé d'une syphilis nerveuse et il serait possible de changer l'évolution de cette syphilis anallergique en réveillant l'allergie par des intradermo-réactions répétées. La malariathérapie ne serait, comme l'ont montré Fellner (90) qu'un moyen de provoquer cette allergie. Cependant, ils observent dans leur expérimentation 5 cas de gommes syphilitiques à intradermo-réactions négatives et un cas de tabes avec une intradermo-réaction positive.

Hanoune, en 1927 (91), étudie l'allergie à la tuberculine chez l'indigène algérien ; il montre qu'il existe fréquemment des réactions tuberculiniques fortement positives à la période secondaire et que l'allergie est plus intense que chez les Européens. Pour Montpellier (92), cette intensité de l'allergie expliquerait la moindre fréquence des syphilis nerveuses chez l'indigène.

Artom et Fornana (1928) (93) pratiquent des intradermo-réactions au sérum de cheval, au lait et à la trichophitine chez 27 syphilitiques et constatent dans 10 cas de syphilis secondaire des réactions identiques dans la moitié des cas, dans la syphilis latente des réactions semblables dans un tiers des cas, et des réactions positives dans 4 cas de syphilis tertiaire cutanée. Chez 4 tabétiques les réactions sont positives dans 3 cas.

Bizzozero et Bernuci (1928) (94) comparent les réactions obtenues chez les syphilitiques par injections intradermiques de sérosité de chancre et de sérum de cheval. Ils constatent que sur 36 malades qui réagissent à la sérosité, la plupart des intradermo-réactions au sérum de cheval sont négatives. Chez quelques tabétiques et paralytiques généraux il existe des réactions positives à l'exsudat syphilitique.

Catia (1929) (61) se sert d'hémostyl pour extérioriser l'allergie syphilitique mais il n'obtient que des résultats discordants et peu en accord avec les données cliniques ou sérologiques.

Gybowski (1930) (95) pense que les « luétines » précédemment utilisées agissent surtout par le mécanisme de l'hétéro-allergie et il trouve 50 % de réactions positives avec des antigènes variés dans la syphilis tertiaire.

Sezary et Cometou (1930) (96) remarquent que la théorie des hétéro-allergies repose sur deux affirmations. La première est qu'un organisme sensibilisé à un antigène spécifique se trouve du même coup sensibilisé à d'autres antigènes non spécifiques. Utili-

sant la trichophitine, la levurine, le vaccin anti-staphylococcique et anti-streptococcique ils prouvent que, chez un même individu, on peut observer des réactions positives avec une substance et négatives avec une autre. La deuxième veut que les intradermo-réactions sont dans la règle fortement positives dans la syphilis tertiaire gommeuse et négatives dans le tabes et la paralysie générale ; or, ils obtiennent 30 % de réactions positives au sérum de cheval en période primaire et secondaire, 50 % dans la période tertiaire, 60 % dans le tabes et 34 % dans la paralysie générale. Ils concluent que l'allergie cutanée des syphilitiques tertiaires vis-à-vis d'antigènes protéiques n'est pas nécessairement en rapport avec la syphilis spécifique et qu'un sujet quelconque s'allergise spontanément avec l'âge à des antigènes variés ; que l'anergie relative de la paralysie générale peut très bien être expliquée soit par l'état cachectique soit par la septicémie passagère.

Gregorio et Garcia Serrano (1932) (97) en employant l'hémostyl, la tuberculine, la trichophitine et la lacto-protine arrivent aux mêmes conclusions que celles qu'avaient formulées Sezary et Cometou.

Cependant Spiemann et Mignarot (1935) (98) mettent en évidence par des intradermo-réactions au sérum de cheval l'anergie de la paralysie générale et son allergisation par la malariathérapie.

Enfin, plus récemment, Degoş (1941) (1), dans une étude comparative des résultats obtenus par des intradermo-réactions avec la « cerine » de Muller et Brandt et avec l'hémostyl, montre que, dans la centaine de cas étudiés, il n'existe aucun parallélisme entre les premiers et les seconds.

La théorie des hétéro-allergies repose, comme on le voit, sur des bases extrêmement fragiles et elle n'a pas été vérifiée par la plupart des expérimentateurs. Il est possible qu'il existe, comme avait pensé Dujardin, une systématisation de la syphilis en allergique et non spécifique mais il est maintenant démontré que des antigènes non spécifiques ne peuvent servir à nous donner la solution de ce problème dont on conçoit l'importance.

Parallèlement à ces recherches, des progrès importants avaient été réalisés dans l'étude de la syphilis expérimentale. Citons en particulier les travaux de Gastinel et Pluvenis (99) qui constituent une mise au point complète et précise de la question. Il est donc naturel qu'on eût l'idée de recourir à des organes d'animaux syphilitisés pour en tirer un antigène.

IV. — L'ALLERGIE CUTANÉE AUX EXTRAITS D'ORIGINE ANIMALE

Dès 1914, Trossarelo (100) avait préparé un extrait de syphilome testiculaire de lapin dans le but d'étudier la sensibilité cutanée des syphilitiques. Malheureusement, ces premiers essais ne furent pas poursuivis.

La question ne fut reprise qu'en 1927 par Muller et Brandt (101). A partir d'orchites syphilitiques de lapins inoculés avec plusieurs souches de tréponèmes, ces auteurs obtiennent leur « luétine » par extraction dans du sérum physiologique. L'extrait ainsi obtenu est ensuite formolé à 1/100 et il subit plusieurs contrôles d'une part chez des malades déjà testés, d'autre part chez des sujets sains. Parmi ces extraits, en effet, plusieurs sont inactifs tandis que d'autres donnent des résultats non spécifiques (22). La « luétine » de Muller et Brandt était délivrée sous le nom de « luo-test » par l'Institut Sérothérapique de Vienne et elle donna lieu à de nombreux travaux parmi lesquels on peut citer ceux de Brandt, Planer (22), Fessler (102), Fellner (103). Tous ces auteurs s'accordent pour admettre la constance des réactions positives dans la syphilis tertiaire cutanéomuqueuse, l'anergie relative de la syphilis nerveuse ainsi que la très bonne spécificité du produit. Dans une intéressante étude, Kindler (104) montre que, dans la syphilis congénitale, l'allergie spécifique croît avec l'âge. Alors que, dans la première année, il n'obtient aucun résultat positif, il note 25 % de réactions positives de 1 à 4 ans et 95 % de 4 à 14 ans. Enfin, Heden (105) signale qu'il peut exister une réaction générale par injection intraveineuse de « luétine ». Cette réaction provoque des élévations de température et une leucopénie qui ne s'observent que chez les syphilitiques et, à un moindre degré, dans certaines formes de tuberculoses cutanées. Les seuls travaux français sont ceux de Degos (1) qui s'est montré un ardent défenseur de l'intradermo-réaction à la « luétine ». Il en a précisé l'intérêt et sa statistique portant sur 100 cas confirme entièrement les conclusions des auteurs étrangers. Il est regrettable que cette expérimentation ait été interrompue par manque de « luétine ».

Une « luétine » similaire fut préparée en Amérique par Kolmer (54). Elle fut expérimentée par Kolmer, Tuft et Rule (106), Gandy (107), Ambler (108) et Barker (109).

Bien qu'elles aient été utilisées sur une moins grande échelle que les « luétines » culturales, plus de 2.000 intradermo-réactions à la « luétine » organique furent effectuées, ce qui nous donne le pourcentage moyen suivant :

- 20 % de réactions positives dans les syphilis primaires et secondaires.
- 95 % de réactions positives dans les syphilis tertiaires cutanéo-muqueuses.
- 75 % de réactions positives dans les syphilis congénitales.
- 25 % — — — — — nerveuses.
- 2 % — — — — — chez les non-syphilitiques.

Le premier point que fait ressortir cette statistique concerne la spécificité. A cette spécificité supérieure à celle des « luétines » précédemment utilisées se joint une sensibilité accrue, comme le montre le pourcentage élevé des réactions positives dans les syphilis tertiaires. Cependant, malgré ces progrès évidents, la réaction à la « luétine » devait être l'objet de critiques nombreuses et plus ou moins justifiées qui aboutirent en Amérique à sa condamnation officielle (110), en France à son oubli total alors qu'elle continuait à être encore utilisée en Allemagne par quelques syphiligraphes.

V. — ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION

Après les travaux de Degos en 1941 et jusqu'en 1951 nous ne retrouvons, dans la littérature aucune référence se rapportant à l'intradermo-réaction dans la syphilis. Cependant, grâce aux remarquables travaux de Nelson, Eagle et Magnuson (3, 4, 5) qui devaient aboutir à la mise au point du test d'immobilisation du tréponème, on put obtenir, d'une façon courante des suspensions concentrées de tréponèmes. Contrairement aux tréponèmes culturaux, ceux de la souche Nichols, adaptés à l'orchite rapide du lapin, sont doués de propriétés antigéniques spécifiques (les résultats du test de Nelson en sont une preuve) et leur pouvoir pathogène pour l'homme a malheureusement été vérifié par plusieurs contaminations de laboratoire.

En 1951, Marshak et Rothmann (6) eurent l'idée de se servir de cette suspension de tréponèmes pour explorer l'allergie spécifique

au cours de la syphilis. Tout le problème se ramenait à obtenir, à partir de la suspension brute, une suspension suffisamment purifiée afin d'éviter au maximum les réactions allergiques dues aux protéines étrangères. Après avoir essayé et rejeté l'électrophorèse, l'absorption sélective sur différents milieux, l'augmentation du poids spécifique par imprégnation argentique suivi de centrifugation et d'élimination de l'argent, la digestion sélective, la filtration et l'ultra-centrifugation, ils adoptèrent la technique de Eagle, Nelson, et Magnuson (3, 4, 5) que nous décrirons en détail au chapitre suivant. Leur statistique, pourtant modeste, montre que la réaction est négative chez les sujets sains (6 cas) ainsi que dans la syphilis secondaire (6 cas) alors qu'elle est constamment positive dans la syphilis tertiaire cutanée (6 cas). Dans les diverses formes de syphilis nerveuses, ainsi que dans les syphilis congénitales, les résultats sont trop peu nombreux pour pouvoir en tirer une conclusion.

L'attention des auteurs a surtout été attirée sur la spécificité du produit, spécificité qu'une expérimentation plus importante chez les sujets non syphilitiques permettrait de confirmer, mais, à notre connaissance, le rapport préliminaire de Marshak et Rothmann n'a été suivi encore d'aucune autre publication.

VI. — L'ALLERGIE CUTANÉE DANS LA SYPHILIS EXPÉRIMENTALE

Si l'étude de la sensibilité cutanée de l'homme aux produits tréponémiques a donné lieu à de nombreuses publications, les documents concernant la réactivité cutanée de l'animal sont infiniment moins nombreux.

Noguchi (111) qui, dès 1911, essaya sa « luétine » chez le lapin, obtint des réactions positives chez les animaux préparés par des injections intratesticulaires répétées de tréponèmes culturels. Par contre, les épreuves se montrèrent négatives non seulement chez les lapins normaux mais encore chez les lapins syphilités porteurs de lésions ou uniquement guéris par le 606, ce qui laisse à penser que la réaction positive ne traduisait pas un état d'allergie spécifique mais une sensibilisation banale à des injections répétées de protéines étrangères.

Uhlenmuth et Mulzer (1927) (112) ont recours à des scarifications épidermiques et à des injections intradermiques d'extraits de syphilomes de lapin mais jamais ils n'observent de résultats utilisables.

Bessemans et de Potter (1930) (113) pratiquent systématiquement une série d'épreuves intradermiques tant chez le lapin normal que chez l'animal syphilité par voie intratesticulaire et arrivé à des stades différents de l'infection. Ils utilisent des produits tréponémiques divers y compris le « luo-test » de Muller et Brandt. Ils constatent qu'en l'absence de généralisations cliniques, le lapin syphilité réagit à peu de choses près comme le lapin normal tandis qu'une allergisation nette se manifeste en cas de lésions spécifiques vis-à-vis de divers protides et surtout d'émulsion de tréponèmes pâles de leur propre préparation et du « luo-test ». Les hyper-sensibilités qu'ils purent observer ne furent pourtant que peu marquées. Ils estiment qu'elles ne sont d'aucune utilité pour le diagnostic et concluent : « C'est peut-être précisément parce que le lapin ne s'hypersensibilise que difficilement aux protéines vulgaires et particulièrement mal à celles du tréponème pâle qu'il fait moins souvent que l'homme des généralisations à tréponèmes et que celles-ci ne prennent pas ou guère l'allure du véritable tertiariisme. »

Enfin, en 1951, Marshak et Rothmann (6) signalent aussi les résultats inconstants du test cutané à la suspension purifiée de tréponèmes chez le lapin. Sur 20 lapins infectés d'une période allant de deux à douze mois avant le test, ils obtiennent douze réactions positives et huit négatives sans qu'il y ait de relation entre la durée de la maladie et le résultat du test.

En somme, aucune idée directrice ne se dégage de l'étude de l'intradermo-réaction aux produits tréponémiques dans la syphilis expérimentale du lapin et les résultats obtenus par ces différents auteurs ne peuvent que difficilement être comparés à ceux de la syphilis humaine.

CHAPITRE II

TECHNIQUE

Dans ce chapitre purement technique, nous décrirons d'une part le mode de préparation de la suspension purifiée de tréponèmes, telle que nous l'effectuons actuellement au laboratoire d'hygiène de la Faculté de Médecine, d'autre part, la façon de pratiquer le test cutané ainsi que l'aspect macroscopique et histologique de la réaction.

I. — PRÉPARATION DE LA SUSPENSION PURIFIÉE DE TRÉPONÈMES

Nous avons suivi la technique de Eagle, Nelson et Magnuson, employée par Marshak et Rothmann (6) à laquelle nous avons fait subir quelques légères modifications. En voici, brièvement résumées, les différentes étapes :

- 1° **Prélèvement.** - Les testicules de lapins inoculés avec la souche Nichols, pathogène et adaptée à la production de l'orchite précoce chez cet animal, sont prélevés aseptiquement, découpés en tranches minces et lavés au sérum physiologique.
- 2° **Extraction.** - Ils sont ensuite placés dans un récipient stérile avec 10 cc. de sérum physiologique et agités pendant deux heures à l'agitateur de Kahn de manière à provoquer la dif-

fusion des tréponèmes dans le milieu liquide. Après décantation, l'émulsion brute ainsi obtenue contient 50 à 100 tréponèmes par champ à l'ultra-microscope (objectif N° 6, oculaire N° 6) suivant la richesse de l'orchite.

- 3° **Centrifugation.** - Afin d'éliminer les spermatozoïdes, les globules rouges, et les débris tissulaires divers, on centrifuge le liquide pendant 10 minutes à 3.000 tours/minute.
- 4° **Formolage.** - Après décantation, on ajoute du formol pour une concentration finale de 1 % afin de tuer et fixer les tréponèmes. La suspension formolée est laissée 24 heures à la température de $+4^{\circ}$.
- 5° **Ultra-centrifugation.** - Elle subit alors trois ultra-centrifugations de 30 minutes à 10.000 tours/minute, dans une centrifugeuse angulaire (Serval), séparées chaque fois par une remise en suspension du culot en sérum physiologique afin de débarrasser les tréponèmes de l'excès de formol et d'éliminer les impuretés en solution.
- 6° **Remise en suspension.** - Ce culot est remis en suspension homogène dans 10 cc. de sérum physiologique formolé à 0,5 pour 1.000 au moyen du broyeur de Durel (30 secondes à 18.000 tours/minute. Nous faisons suivre ce temps d'une légère centrifugation de 10 minutes à 2.000 tours/minute pour séparer les particules non émulsionnées.
- 7° **Vérification finale et répartition en ampoules.** - Un contrôle de stérilité est pratiqué par ensemencement sur bouillon ordinaire et milieu à l'hydrosulfite (milieu type Bonnel).

L'ultra-microscope montre 20 à 50 tréponèmes par champ, bien conservés, mais moins brillants qu'à l'état vivant. Le chiffre moyen correspond environ à 100.000 tréponèmes par millimètre cube. Bien qu'il soit possible d'obtenir une concentration en tréponèmes beaucoup plus élevée en reprenant le culot dans une quantité moindre de sérum physiologique, l'expérience nous a montré que la sensibilité de la suspension n'était guère accrue à partir de cette concentration de 100.000 tréponèmes par millimètre cube.

La suspension purifiée de tréponèmes se conserve facilement en ampoules scellées au réfrigérateur à $+4^{\circ}$.

Afin de pouvoir comparer les résultats, il conviendrait d'effectuer un dosage rigoureux de l'activité de la suspension. En pratique, nous nous en sommes tenus à la numération des tréponèmes de la suspension finale, malgré les erreurs possibles dues à une lyse éventuelle des tréponèmes. En effet, la comparaison des résultats obtenus chez un même malade avec des suspensions de concentration variables nous montre que l'intensité de la réaction est grossièrement proportionnelle à la concentration des tréponèmes. Chaque fois que nous avons employé une émulsion nouvelle, nous en avons évalué l'activité, d'une part chez des malades déjà testés, d'autre part chez des sujets sains. Il est possible que le dosage de l'activité anti-complémentaire de la suspension nous donne une méthode plus précise, mais celle que nous préconisons l'est suffisamment pour l'usage que nous faisons de la suspension.

Cette méthode de préparation de la suspension purifiée de tréponèmes est légèrement différente de celle qu'ont préconisée Marshak et Rothmann. Nous avons, en effet, substitué à l'agitation lente, telle qu'elle est utilisée dans le test de Nelson, une agitation rapide à l'agitateur de Kahn comme celle que, à la suite de Borel (114) nous employons pour obtenir de riches inoculum de tréponèmes. De cette façon, les suspensions de tréponèmes sont plus concentrées, sans être cependant beaucoup plus chargées de débris tissulaires. Ce souci d'obtenir une émulsion riche nous a amené aussi à supprimer la filtration et à nous contenter d'une centrifugation à 3.000 tours/minute pour éliminer les débris variés. D'ailleurs, cette filtration sur verre fritté s'est avérée plutôt nuisible puisqu'elle laisse passer les particules de la grosseur des tréponèmes tout en arrêtant les agglutinats de tréponèmes, quelquefois très importants, ce qui appauvrit la suspension sans pour cela la rendre plus pure. Comme on le verra, la spécificité de notre suspension ne semble pas avoir été affectée par ces modifications.

II. — TECHNIQUE DU TEST ASPECT DE LA RÉACTION

L'intradermo-réaction est pratiquée dans la région deltoïdienne par injection de 2/10^e de centimètre cube de la suspension. Une réaction de contrôle est effectuée en se servant d'un extrait de

testicules de lapins sains traités dans les mêmes conditions que celles précédemment décrites.

On peut observer dans les 48 premières heures un érythème sans infiltrat qui disparaît toujours au troisième jour, aussi avons-nous pris l'habitude de lire nos intradermo-réactions quatre jours après les avoir pratiquées. A ce moment, une réaction négative n'est jamais douteuse, tout au plus pourrait-il exister une très légère tache purpurique. On saura qu'une réaction positive persiste toujours plus de huit jours.

Du côté de la réaction témoin, nous n'avons eu que des résultats négatifs, aussi bien chez les sujets sains que chez les syphilitiques.

En cas de réaction positive, il existe au point d'injection une papule érythémateuse, de diamètre variable (3 à 30 mm.) souvent entourée d'une aréole érythémateuse et pouvant quelquefois devenir vésiculeuse ou même nécrotique. Maximum au quatrième jour, l'infiltration est toujours perceptible au huitième jour et ne disparaît quelquefois qu'au bout de trois semaines.



Fig. 1. — Aspect de la réaction (obs. N° 131).
I. - Réaction à la quarante-huitième heure.
II. - Réaction au quatrième jour.

Il nous semble que la durée de la réaction est au moins aussi importante que son intensité, ces deux facteurs étant indépendants l'un de l'autre.



Fig. 2. — Aspect histologique de la réaction : épiderme normal, œdème dermique, infiltrats périvasculaires.



Fig. 3. — Détail de l'infiltrat périvasculaire ;
infiltration histiomonocytaire, endovascularite thrombosante
à différents stades.

CHAPITRE III

RÉSULTATS - DÉDUCTIONS

Depuis novembre 1951, nous avons effectué 317 intradermo-réactions à la suspension purifiée de tréponèmes chez l'homme et 20 chez le lapin syphilité. Nous exposerons successivement les résultats obtenus en clinique humaine et dans la syphilis expérimentale du lapin en tâchant d'en tirer au fur et à mesure les déductions qui en découlent.

I. — RÉSULTATS OBTENUS CHEZ L'HOMME

A côté du classement des résultats suivant les formes cliniques de la syphilis, étude purement statique, nous essayerons de suivre l'évolution de l'allergie cutanée à la suspension purifiée de tréponèmes au cours de la maladie.

A) L'intradermo-réaction à la suspension purifiée de tréponèmes dans les différentes formes de la syphilis et chez les sujets non syphilitiques

Nous consignons les résultats portant sur 212 cas de syphilis et 105 cas se rapportant à des affections autres que la syphilis ou à des sujets sains dans le tableau suivant :

	NOMBRE DE CAS	RÉSULTATS		% DE POSITIFS
		POSITIFS	NEGATIFS	
SYPHILIS PRIMAIRE	10	0	10	0 %
SYPHILIS SECONDAIRE	15	1	14	6 %
SYPHILIS TERTIAIRE CUTANEO-MUQUEUSE	11	11	0	100 %
SYPHILIS CARDIO-VASCULAIRE	7	7	0	100 %
SYPHILIS CONGÉNITALE	13	13	0	100 %
SYPHILIS NERVEUSE	22	11	11	50 %
SYPHILIS SÉROLOGIQUE	28	16	12	57 %
SYPHILIS TRAITÉE A SÉROLOGIE IRREDUCTIBLE	47	34	13	72 %
SYPHILIS TRAITÉE A SÉROLOGIE NÉGATIVE	58	19	39	32 %
NON SYPHILITIQUE	105	0	105	0 %

Fig. 4. — Résultats de 317 intradermo-réactions à la suspension purifiée de tréponèmes.

Plusieurs points peuvent se dégager de cette statistique :

1. La spécificité de la réaction est, jusqu'ici, absolue.

Tous les témoins, dont la plupart présentaient des affections dermatologiques variées ont été négatifs. Un problème comparable à celui des fausses réactions sérologiques se posait vis-à-vis de l'IDTr (1) pour les fausses réactions allergiques. Or, le test pratiqué chez des malades présentant par ailleurs des capacités allergiques multiples s'est toujours montré négatif. Citons à ce sujet une observation qui nous paraît intéressante :

(1) Lire désormais pour IDTr : intradermo-réaction à la suspension purifiée de tréponèmes, et pour IT : intradermo-réaction à la suspension témoin.

OBSERVATION N° 16. — M. Moz..., 57 ans. Service du Professeur Gaté.
Fiche N° 36.383.

- Pyodermite végétante de Hallopeau chez un malade polyallergique.
- Intradermo-réactions à la levure, à la tuberculine, au vaccin antistaphylococcique et au sérum de cheval, phlycténulaires et nécrotiques.
- IDTr et IT négatives.

Inversement, la suspension de tréponèmes n'agit pas en tant qu'allergène banal sur l'organisme hypersensibilisé du syphilitique tertiaire comme le veut la théorie des hétéro-allergies :

OBSERVATION N° 131. — M. Rie..., 40 ans. Service du Professeur Gaté.
Fiche N° 37.424.

- Syphilis tertiaire ulcéro-cicatricielle du fourreau de la verge.
- Sérologie très positive.
- IDTr positive : papule de 10 millimètres de diamètre avec aréole érythémateuse de 15 millimètres, persistant plus de trois semaines.
- IT négative. Intradermo-réaction au Dmelcos, au vaccin antistaphylococcique et au sérum de cheval négatives.

Si l'on veut bien se rappeler le pourcentage relativement élevé des intradermo-réactions positives aux produits tréponémiques en dehors de la syphilis, obtenu dans les travaux antérieurs, on verra que l'antigène dont nous nous sommes servi est, sur ce point, de beaucoup supérieur à ceux précédemment utilisés. Plusieurs auteurs avaient été frappés par la fréquence des réactions à la « luétine » positives dans les tuberculides si bien qu'il devait, à leur sens, exister une véritable allergie croisée entre tuberculose et syphilis (88, 105). On se souvient qu'inversement, la tuberculine avait servi à extérioriser l'allergie syphilitique (91). Nous avons vainement cherché à mettre en évidence l'allergie à la suspension purifiée de tréponèmes chez 12 malades non syphilitiques atteints de tuberculides et jamais l'IDTr ne s'est montrée positive. Il est probable que ces divergences tiennent à la grande pureté de notre antigène ; en effet, en pratiquant des intradermo-réactions à l'aide d'une suspension non purifiée de tréponèmes (non ultra-centrifugée), dans laquelle existent des impuretés en solution, nous avons obtenu une réaction très positive dans un cas de tuberculide papulo-nécrotique (obs. 140). Enfin, dans un cas où l'IDTr s'était montrée positive chez un sujet apparemment indemne de syphilis, à sérologie négative, nous avons obtenu l'aveu d'une syphilis ancienne très mal traitée (obs. 102, citée plus loin).

Nous insistons sur le caractère spécifique de l'IDTr, sans lequel les résultats obtenus dans la syphilis n'auraient aucune valeur. A notre connaissance, aucun antigène servant à étudier l'allergie cutanée syphilitique ne l'a égalé.

2. Il n'y a pas nécessairement de parallélisme entre les réactions sérologiques, test de Nelson y compris, et les résultats donnés par l'IDTr.

Des syphilis à sérologie classique et test de Nelson positif peuvent avoir des IDTr négatives (obs. 2, 41, 158, 189, 250) (1). Des syphilis à sérologie classique négative et test de Nelson positif peuvent présenter des IDTr positives (obs. 61, 88, 91, 247 citée plus loin, 256). Inversement, chez des sujets à sérologie et test de Nelson négatif, on peut voir persister l'allergie cutanée spécifique (obs. 17, 42, 61, 72, 88, 103, 143, 225, 226, 227). Dans un cas, l'allergie cutanée à la suspension de tréponèmes s'est même développée après la négativation de la sérologie et du test de Nelson (ou avant l'apparition des anticorps immobilisants) :

OBSERVATION N° 95. — M. Bla..., 22 ans. Service du Professeur Gaté. Fiche N° 37.031.

— Syphilis primaire en juillet 1952. Sérologie positive.

— IDTr et IT négatives.

— Traité par la pénicilline exclusivement. Négativation de la sérologie classique en septembre 1952. En novembre 1952, test de Nelson négatif, IDTr fortement positive (papule très saillante de 5 millimètres de diamètre persistant plus de 15 jours), IT négative.

Ces divergences qu'avait déjà notées Nicolas (12) et plus tard Degos (1), au sujet de la sérologie classique, se retrouvent naturellement pour le test de Nelson. Loin de s'opposer, l'IDTr et la réaction d'immobilisation du tréponème peuvent peut-être se compléter, l'une extériorisant l'allergie tissulaire, l'autre les anticorps circulants, mais elles ne paraissent pas pouvoir se substituer l'une à l'autre comme certains l'ont prétendu récemment (2).

C'est justement cette indépendance de l'IDTr par rapport aux réactions sérologiques qui en fait son intérêt. Si elle ne doit pas rentrer en compétition avec la sérologie, elle apporte un élément supplémentaire pouvant aider à résoudre certains problèmes de

(1) On trouvera page 55 les références des observations citées dans le texte.

syphiligraphie jusque-là insolubles. Nous verrons d'ailleurs que plusieurs de nos observations confirment ce point de vue (obs. 250, 293).

3. L'IDTr a été négative dans la syphilis primaire, rarement positive dans la syphilis secondaire.

a) **Syphilis primaire.** - Dans 10 cas de syphilis primaire, dont 6 présentaient une sérologie positive, l'IDTr a été toujours négative. Ce résultat, en accord avec les données théoriques est d'ailleurs confirmé par la majorité des auteurs.

Par sa négativité habituelle dans la syphilis primaire, l'IDTr peut être d'un certain secours pour aider le diagnostic de chancre syphilitique chez un malade dont la sérologie est déjà positive alors que la recherche du tréponème est difficile ou impossible à pratiquer.

OBSERVATION N° 293. — M. Har..., 24 ans. Service du Professeur Gaté. Fiche N° 37.761.

— Ulcération de l'amygdale droite et du pilier postérieur droit, induration du pilier antérieur, douloureuse au toucher, persistant depuis plus d'un mois. Présence d'une volumineuse adénopathie, satellite de type inflammatoire avec pus à la ponction. L'examen est rendu difficile par la présence d'un trismus intense ; la recherche du tréponème n'a pu être pratiquée.

— Sérologie très positive (BW. + + +, K. + + + +, M. + + + + ; réactions à la cardiolipine très positive : VDRL + + +, Kline positif au 1/124^e).

— Test de Nelson faiblement positif (IS 57 %).

— IDTr et IT négatives.

— Mis à la pénicilline le 19 mars 1953 ; le 24, état local considérablement amélioré : ulcération encore visible sur l'amygdale avec infiltration dure et indolore, adénopathie satellite ayant les caractères de celle du chancre syphilitique.

Cette observation montre bien les renseignements que l'on peut tirer de la comparaison des diverses réactions biologiques de la syphilis, l'IDTr négative et le test de Nelson faiblement positif étant en faveur d'une syphilis récente, ce que la sérologie classique est incapable de nous indiquer.

Inversement, une IDTr positive chez un malade suspect de chancre syphilitique, que la sérologie soit positive ou négative, devrait faire écarter l'éventualité de ce diagnostic. Nous regrettons de

ne pouvoir fournir encore d'observation pour étayer cette hypothèse.

b) **Syphilis secondaire.** - Sur 15 cas de syphilis secondaire, un seul a présenté une IDTr positive. Notons, de plus, qu'elle fut très fortement positive alors que les 14 autres étaient totalement négatives.

OBSERVATION N° 26. — M. Bér..., 30 ans. Service du Professeur Gaté. Fiche N° 36.827.

— Ulcération du gland ayant détruit le frein. Lésions papulo-érosives du fourreau de la verge et du scrotum. Adénopathie inguinale droite dure et indolore. Lésions disséminées du corps, papuleuses, psoriasiformes et varioleuses.

— Sérologie positive (BW. ++, K. +++++, M. +++++ ; réactions à la cardiolipine positives : VDRL +++, Kline positif au 1/16°).

— Test de Nelson négatif (IS 0 %).

— IDTr positive (papule de 4 millimètres de diamètre avec vésiculation, persistant plus de 15 jours).

— IT négative.

— Intradermo-réactions au Dmelcos, au vaccin antistaphylococcique et au sérum de cheval négatives.

Si la positivité de la sérologie classique interdit de ranger cette syphilis dans le cadre de la syphilis maligne, elle s'en rapproche cependant du point de vue clinique et peut-être aussi par la négativité du test de Nelson. Or, la présence d'une intradermo-réaction positive à la « luétine » a été signalée plusieurs fois dans des cas de syphilis maligne (7, 19, 21), il n'est donc pas interdit de penser que loin d'être une syphilis anallergique, la syphilis secondaire maligne traduirait plutôt une hypersensibilité précoce, hypersensibilité spécifique, comme le montrent les résultats négatifs des autres intradermo-réactions. D'ailleurs, si la syphilis maligne diffère de la syphilis secondaire banale par le caractère destructif des lésions, la présence d'une allergie spécifique l'explique aisément.

Nous verrons aussi qu'une IDTr négative chez un malade présentant une syphilis latente serait plus en faveur d'une syphilis secondaire latente que d'une syphilis tertiaire latente, si toutefois on écarte l'éventualité d'une atteinte nerveuse.

Il est difficile de fixer avec exactitude la date de l'apparition de l'allergie syphilitique au cours des divers stades de la maladie,

mais, si l'on considère que les syphilis secondaires tardives sont négatives à l'IDTr (obs. 85, 135, 288) et que celle-ci apparaît fortement positive dans la syphilis secondotertiaire (obs. 131), on doit admettre que le virage de l'IDTr se fait à la fin de la période secondaire, dans la période de latence qui la sépare de la phase tertiaire et qu'elle annonce le tertiarisme.

4. L'IDTr a été positive dans toutes les formes de syphilis tertiaire ainsi que dans la syphilis congénitale.

a) **Syphilis tertiaire cutanéomuqueuse.** - Nous ne faisons que confirmer les résultats déjà obtenus en particulier par Degos (34 cas) et par Marshak et Rothmann (3 cas). Si l'intérêt de cette réaction paraissait capital dans la syphilis tertiaire cutanéomuqueuse où la sérologie classique peut se montrer négative, il l'est moins maintenant depuis la vulgarisation du test de Nelson. Cependant, elle a permis dans plusieurs cas de faire rapidement et simplement la preuve de la nature syphilitique de lésions suspectes (obs. 26 et 131 déjà citées). Inversement, elle a pu éliminer la syphilis dans des lésions qui cliniquement pouvaient y faire penser (obs. 13 et 50).

OBSERVATION N° 50. — M. Goy..., 50 ans. Service du Professeur Gaté. (Malade vu à la consultation.)

- Lésions ulcéreuses et circinées de la jambe droite, d'aspect syphiloïde.
- Sérologie négative.
- IDTr et IT négatives.
- Traitement d'épreuve inefficace.
- Test de Nelson négatif.

Enfin, chez un syphilitique certain, l'IDTr a permis de réformer le diagnostic de lésion tertiaire cutanée auquel pouvait faire penser à la fois l'aspect clinique et les résultats des examens sérologiques :

OBSERVATION N° 250. — M. Bea..., 54 ans. Service du Professeur Gaté. Fiche N° 37.694.

— Lésion érythémato-squameuse de 15 cm./8 cm., d'aspect circiné, prurigineuse, siégeant au tiers inférieur de la jambe droite et persistant depuis plus d'un an. Le centre de la lésion est cicatriciel, à la périphérie on trouve toute une série de lésions rouges mais non cuivrées, légèrement infiltrées, s'effaçant incomplètement à la vitro-pression.

- L'aspect est celui d'une syphilide tuberculeuse circinée.

— A l'examen général : abolition des réflexes rotuliens et achilléens des deux côtés, pas d'Argyll Robertson, pas de Romberg. A la scopie : aorte volumineuse, élargie et opaque mais sans anévrisme visible.

— Le 1^{er} février 1953, sérologie très positive (BW. + + +, K. + + + +, M. + + + + ; réactions à la cardiolipine positives : VDRL + + +, Kline positif au 1/4).

— Test de Nelson positif (IS 100 %).

— L'examen du liquide céphalo-rachidien, qui aurait été d'un intérêt capital, n'a pu être pratiqué.

— Dans les antécédents personnels, on ne note rien de bien particulier, mais, la femme du malade, convoquée par la suite, présente une syphilis sérologique indiscutable avec sérologie classique et test de Nelson très positif.

— Le 1^{er} février, IDTr et IT totalement négatives. (Notons que la réaction a été effectuée à deux reprises successives et que, de plus, une intradermo-réaction pratiquée au centre de la zone cicatricielle a été, elle aussi, négative).

— Devant les résultats apparemment paradoxaux de l>IDTr, on pratique une biopsie. L'examen anatomo-pathologique (Professeur Agrégé Coudert) montre : une couche cornée parakératosique, la présence de vésicules intra-cornéennes, un épaississement des bourgeons et un allongement des papilles. Il existe une légère infiltration réactionnelle du chorion mais le derme est normal, sans trace de lésion vasculaire. L'aspect est celui d'une parakératose psoriasiforme typique.

— Le 7 février, le malade est mis au traitement. Il reçoit en un mois 15 millions de pénicilline (aucun traitement local).

— Le 7 mars, aucune amélioration de la lésion cutanée. Le malade est alors traité localement par le goudron pur.

— Le 14 mars, après une semaine de traitement local : disparition à peu près totale de la lésion cutanée dont il ne persiste qu'une légère zone érythémateuse sans aucune infiltration sous-jacente. Disparition totale du prurit.

— Revu un mois plus tard, après cessation du traitement local qui avait été appliqué pendant 15 jours, le malade présente une jambe absolument normale.

L>IDTr négative indiquant une absence d'allergie cutanée, il est difficilement concevable qu'une lésion tertiaire (déterminée par l'allergie cutanée) puisse apparaître dans de telles conditions. Lorsqu'on saura que l>IDTr est souvent négative dans la syphilis nerveuse et comme, d'autre part, il est permis de penser que ce malade présentait une atteinte nerveuse, il sera aisé de comprendre la raison de la négativité de l>IDTr. Cette observation nous paraît être du plus haut intérêt car si, dans le cas précédent, le test de Nelson a pu éliminer l'hypothèse d'une syphilis (obs. 50), il est incapable ici d'exclure le diagnostic de syphilis tertiaire cuta-

née. Nous pensons que cet autre aspect des possibilités de l'IDTr méritait d'être noté.

b) **Ostéo-périostite syphilitique.** - Nous ne pouvons faire état que d'un cas d'ostéo-périostite syphilitique, qui a été positif à l'IDTr :

OBSERVATION N° 110. — M. God..., 36 ans. Service de Dermato-Vénérologie de l'Hôpital Desgenettes (Commandant Olivier). Fiche N° 1046.

— Ostéo-périostite des diaphyses tibio-péronières, vérifiée radiologiquement.

— Sérologie partiellement positive (Debains négatif, Kolmer positif, Kahn négatif, Kline légèrement positif).

— Test de Nelson positif (IS 86 %).

IDTr fortement positive (papule de 5 mm. de diamètre avec aréole érythémateuse de 10 mm.).

L'intérêt de cette observation réside surtout dans le fait que, sans être absolument négative, la sérologie classique était dissociée, autre exemple de l'indépendance de l'IDTr par rapport aux réactions sérologiques.

c) **Syphilis cardio-vasculaires.** - Non seulement les 7 cas de syphilis cardio-vasculaires (dont 3 avaient déjà été traités) ont présenté des IDTr positives, mais elles furent toujours très fortement positives.

Nous sommes ici en complet désaccord avec les résultats obtenus précédemment par Dujardin (84) qui considérait la syphilis cardio-vasculaire comme une syphilis anallergique et nos résultats se rapprochent de ceux de Degos (1) qui, dans 5 cas de syphilis cardio-vasculaire, a obtenu 4 réactions à la « luétine » positives.

Une IDTr négative chez un syphilitique porteur d'une aorte suspecte, à sérologie et test de Nelson positif, permettrait-elle d'éliminer le diagnostic de syphilis cardio-vasculaire ? Nous pensons qu'il est encore prématuré de l'affirmer, mais cette éventualité étant relativement fréquente, la portée pratique de l'IDTr serait dans ces cas d'un intérêt indéniable.

d) **Syphilis congénitales.** - Nous n'avons étudié que les syphilis congénitales tardives, traitées (8 cas) ou non traitées (5 cas). Le problème délicat se posait de savoir ce qu'il fallait étiqueter syphilis congénitale. Nous avons délibérément rejeté de notre statistique 5 cas dans lesquels ce diagnostic de prudence avait été

porté chez des enfants issus de parents syphilitiques mais chez lesquels la sérologie classique, l'examen clinique, et, plus récemment, le test de Nelson, s'étaient toujours montrés négatifs (obs. 57, 58, 59, 60, 117) ; d'ailleurs, l'IDTr était, elle aussi, négative (115). Au contraire, dans les 13 cas qui figurent dans notre statistique, une sérologie ou un test de Nelson positif, ainsi que des stigmates sérieux donnent la certitude du diagnostic. Dans ces 13 cas, l'IDTr a toujours été fortement positive.

Si l'on assimile la syphilis congénitale tardive à la syphilis tertiaire de l'adulte, ces résultats, bien que contraires à ceux de Degos (1) ne doivent pas nous étonner. Naturellement, l'IDTr peut résoudre, dans la syphilis congénitale, les mêmes problèmes que ceux posés par la syphilis tertiaire :

OBSERVATION N° 247. — Mlle Bou..., 17 ans. Service du Professeur Gaté. Fiche N° 37.622.

— Syphilis congénitale découverte par une enquête sérologique pratiquée à l'occasion d'une kératite interstitielle de son frère. Trois sœurs sans signes apparents de syphilis congénitale, à sérologie négative, mais dont l'une présente un test de Nelson positif. Mère traitée pour syphilis sérologique à partir de cette date.

— Régulièrement traitée au bismuth depuis 1946. Négativation de la sérologie classique en 1951.

— Le 5 février 1953, apparition d'une kératite interstitielle au début (Dr Paufigue), au cours du traitement.

— Sérologie classique négative (BW. négatif, K. négatif, M. négatif à la clarification mais positif à la lecture microscopique. Réactions à la cardiolipines négatives : VDRL négatif, Kline ne dépassant pas 1/4).

— IDTr très positive (papule de 8 mm. de diamètre avec aréole érythémateuse de 15 mm., persistant plus de 15 jours). IT négative.

— Test de Nelson positif (IS 100 %).

— Mise au traitement par la pénicilline.

— Le 28 février, après avoir reçu 20 millions de pénicilline, état oculaire excellent.

Cette observation montre, une fois de plus, l'indépendance de l'IDTr par rapport à la sérologie classique. Mais l'intérêt de l'IDTr dans la syphilis congénitale tardive, paraît être d'un tout autre ordre. En effet, si, comme notre expérimentation semble le démontrer, l'IDTr n'est positive que chez l'hérédo-syphilitique certain et négative chez l'enfant sain issu de parents syphilitiques, elle serait capable de résoudre simplement cet épineux problème de syphiligraphie. Une statistique plus importante est toutefois nécessaire pour l'affirmer.

Dans un tout autre ordre d'idée, il serait intéressant de pouvoir pratiquer le test aux divers stades de la syphilis congénitale, comme l'a fait Kindler (104) avec la « luétine » de Muller et Brandt. Sur 103 cas de syphilis congénitales, cet auteur obtient 0 % de réactions positives dans la première année, 25 % de 1 à 4 ans, 95 % de 4 à 14 ans, montrant ainsi le développement de l'allergie cutanée spécifique au cours de l'évolution de la syphilis.

5. Dans les syphilis nerveuses, les syphilis sérologiques et les syphilis traitées, l'IDTr n'a été positive que d'une façon beaucoup plus inconstante.

a) **Syphilis nerveuses.** - Ce fléchissement de l'allergie cutanée spécifique au cours de la syphilis nerveuse avait été noté par la plupart des auteurs qui s'étaient intéressés à la question (1, 6, 45, 55, 89, 90, 98) ; mais c'est à Dujardin (84) que revient le mérite d'avoir systématisé la syphilis en deux périodes bien distinctes : allergique et anallergique, l'une aboutissant au tertiarisme cutané, l'autre aux déterminations nerveuses.

Sans être aussi schématique, notre expérimentation confirme, dans une certaine mesure, ce point de vue. Mais, pour bien comprendre la question, il convient tout d'abord de séparer la syphilis nerveuse traitée de celle qui ne l'a pas été (nous voulons parler du traitement spécifique de la syphilis nerveuse tel que l'impaludation, le stovarsol sodique ou la pénicilline) afin d'exclure l'hypothèse émise par Dujardin et par Gougerot et Peyre (98) selon laquelle le traitement aurait une influence sur l'apparition de l'allergie. Il est nécessaire ensuite d'individualiser les diverses formes de syphilis nerveuse qui, déjà si différentes du point de vue clinique et thérapeutique, semblent l'être aussi du point de vue biologique, en particulier par la différence de leur réactivité vis-à-vis de la suspension de tréponèmes. A ce point de vue, la paralysie générale paraît occuper une place particulière.

— **Tabes.** - Sur 13 cas de tabes, nous avons obtenu 9 IDTr positives et 4 négatives. Sept malades avaient déjà été traités, parmi ceux-ci, 4 ont présenté des IDTr positives. Six n'avaient reçu aucun traitement et l'on note dans cette catégorie 5 IDTr positives.

Devant de tels résultats, il est difficile de se rendre aux conclusions de Dujardin. Disons qu'il existe dans le tabes une anergie relative (d'ailleurs, toutes les IDTr positives ne le furent que fai-

blement) et nos résultats seront sensiblement conformes à ceux de nombreux auteurs parmi lesquels Degos qui trouve 50 % de réactions à la « luétine » positives et peut-être Marshak et Rothmann (6) dont le seul cas de tabes a présenté une IDTr positive.

— **Paralysie générale.** - Nous avons étudié 7 cas de paralysie générale dont 4 avaient été traités soit par la malariathérapie, soit par le stovarsol sodique, ou la pénicilline ou leur association, deux n'ayant reçu aucun traitement, un un traitement très insuffisant de quelques injections de stovarsol sodique (obs. 296). Les quatre malades traités ont tous réagit, faiblement il est vrai, à la suspension de tréponèmes alors que les trois autres sont restés négatifs.

Ainsi se trouveraient vérifiées, dans cette forme de la syphilis nerveuse, les assertions de Dujardin. Cependant, en pratiquant, chez un même malade, deux IDTr avant et après impaludation, nous n'avons pas observé, comme Spillmann et Mignarot (98), le virage de l'allergie cutanée à la suite de l'impaludation :

OBSERVATION N° 248. — M. Bo..., 43 ans. Service de Neurologie de l'Antiquaille (Dr P. Girard).

— Rentre dans le Service le 6 février 1953 à la suite d'un épisode de confusion mentale suivi d'amnésie.

— A l'examen : délire mégalomane très net, altération de la mémoire, état euphorique. Réflexes tendineux obtenus, pas d'atteinte de la sensibilité profonde, pas de tremblement mais inégalité pupillaire, myosis gauche réagissant mal à la lumière.

— L'interrogatoire met en évidence une syphilis ancienne très mal traitée par quelques injections de novarsénobenzol.

— Sérologie sanguine très positive (BW. + + +, Kahn + + + +, Meinicke + + + +).

— Liquide céphalo-rachidien eau de roche ; 18 éléments par mmc. ; albumine 0,45 pour 1.000 ; sucre 0,61 pour 1.000 ; BW. très positif.

— Le 6 février, IDTr et IT négatives.

— Impaludé le 17 mars, puis commence une série de pénicilline suivie de stovarsol sodique.

— Le 2 avril, IDTr et IT négatives.

L'apparition de l'allergie n'est-elle pas immédiate ou faudrait-il penser que, dans ce cas, le traitement a été inefficace ?

Mais si nous n'avons pu assister au virage de l>IDTr chez un même malade, l'étude de l>IDTr chez les paralytiques généraux traités et non traités semble démontrer l'existence d'une anergie dans la paralysie générale non traitée ainsi que le développement de l'allergie sous l'influence du traitement. Le nombre des cas

étudiés est cependant bien trop faible pour pouvoir en tirer une conclusion définitive.

— **Atrophie optique syphilitique.** - Dans deux cas d'atrophie optique d'origine syphilitique que nous avons eu l'occasion d'observer (obs. 66 et 121), l'IDTr a été négative. Aucune autre statistique, hormis celle de Marshak et Rothmann (6), dans laquelle leur seul cas a présenté une IDTr négative ne concerne cette détermination de la syphilis nerveuse. Il est donc difficile d'émettre une opinion à ce sujet.

Comme on a pu le voir, l'IDTr offre, dans la syphilis nerveuse, un champ d'action extrêmement intéressant. La rareté actuelle des syphilis nerveuses non traitées ne nous a pas permis de vérifier d'une façon absolue les diverses hypothèses formulées par Dujardin, hypothèses dont les conséquences pratiques seraient d'une importance capitale.

b) **Syphilis sérologiques.** - Parmi 28 malades chez lesquels la syphilis fut découverte par l'examen sérologique, nous avons obtenu 16 résultats positifs et 12 négatifs. Dans ces 12 cas, un test de Nelson positif écartait la possibilité d'une fausse réaction positive.

Comme corollaire de ce que nous avons observé dans la syphilis primo-secondaire, peut-on penser qu'il s'agirait, chez ces 12 malades d'une syphilis secondaire latente et chez les 16 autres d'une syphilis tertiaire latente ? Les graphiques que nous exposerons plus loin paraissent appuyer cette hypothèse (fig. 5). Malheureusement, le problème se trouve compliqué par l'inconstance des IDTr positives dans la syphilis nerveuse et il faudrait avant tout éliminer l'éventualité de cette localisation, même latente chez les malades à IDTr négative (obs. 272, déjà citée).

L'examen sérologique, tel qu'il est pratiqué actuellement, ne permet le diagnostic que d'une fraction des syphilis latentes, celles présentant une sérologie classique négative et un test de Nelson positif échappant à ce moyen d'investigation. Au contraire, l'IDTr pourrait dépister, dans certains cas, les syphilis latentes à sérologie négative :

OBSERVATION N° 102. — M. Ham..., 44 ans. Service du Professeur Gaté. Fiche N° 37.281.

— Eczéma. Sérologie totalement négative.

— Malade pris comme témoin. IDTr fortement positive (papule de 8 mm. de diamètre entourée d'une aréole érythémateuse de 15 mm., persistant plus de 15 jours). IT négative.

— A l'interrogatoire, syphilis secondaire en 1937, traitée par quatre injections de novar et deux de bismuth. Jamais de traitement depuis.

— Examen clinique totalement négatif.

— Test de Nelson anticomplémentaire à deux reprises (aucune interprétation possible).

— Malade perdu de vue.

Nous regrettons de ne pouvoir fournir que cette observation dans laquelle le test de Nelson n'a pu nous renseigner. Si l'on songe que l'on a aucune raison de pratiquer cet examen chez un sujet à sérologie négative ne présentant par ailleurs aucun signe clinique de syphilis, on conçoit que ces cas soient extrêmement rares et ce n'est qu'en voulant vérifier la spécificité de notre antigène chez des sujets apparemment indemnes de syphilis que nous avons recueilli celui-ci. D'ailleurs, dans plusieurs cas analogues, une IDTr positive avant tout examen sérologique s'est vue confirmée plus tard par une sérologie positive (obs. 93, 100, 206).

c) **Syphilis traitées.** - Nous ne considérons que les syphilis régulièrement traitées, pendant au moins quatre ans. Deux éventualités peuvent alors se présenter : ou la sérologie se négative dans des délais variables ou elle reste positive et l'on parle de sérologie irréductible. Nous verrons qu'il convient de séparer ces deux catégories, le pourcentage des IDTr positives étant différent dans chacune d'elles.

— **Syphilis traitées à sérologie négative.** - Dans 58 syphilis, plus ou moins anciennes, régulièrement traitées, à sérologie classique totalement négative, l'IDTr est cependant restée positive 19 fois.

Frappé par ces cas troublants de syphilis régulièrement traitées, dont la sérologie est négative depuis de longues années mais qui gardent cependant un Nelson positif, nous avons tenté, dans une précédente communication (116), d'établir une relation entre l'IDTr et le test de Nelson. Dans les 18 cas où le test de Nelson avait été pratiqué, nous avons constaté qu'une IDTr négative correspondait à un test de Nelson négatif mais qu'une IDTr positive pouvait très bien se voir en présence d'un test de Nelson négatif. En somme, l'IDTr virerait après le test de Nelson. Depuis, 12 autres observations ont confirmé cette manière de voir, mais deux se sont inscrites contre (Nelson + ; IDTr —). Dans ces deux cas, le

traitement aurait-il été institué avant l'apparition de l'allergie et aurait-il entravé celle-ci tout en permettant aux immobilisines de s'élaborer ? Ou bien faut-il accorder à cette anergie une valeur pronostique et ces deux syphilitiques seraient-ils susceptibles de présenter plus tard des manifestations nerveuses, comme le pensent Gougerot et Peyre (98) ?

— **Syphilis traitées à sérologie irréductibles.** - La simple comparaison du pourcentage des IDTr positives dans les syphilis traitées à sérologie négative avec celui des syphilis traitées à sérologie irréductible montre qu'il existe dans ces dernières environ deux fois plus d'IDTr positives (34 + et 13 —). L'efficacité du traitement sur l'évolution de l'IDTr apparaîtra plus nettement dans les graphiques que nous verrons bientôt (fig. 5).

Dans les 13 cas à IDTr négative, nous nous retrouvons en face des mêmes problèmes que ceux posés par une IDTr négative chez des malades à sérologie classique négative et test de Nelson positif. Problèmes qu'il est encore difficile de résoudre mais qui pourraient avoir un grand intérêt, en particulier comme test d'évolutivité de la maladie.

B) Evolution de l'allergie cutanée à la suspension purifiée de tréponèmes au cours de la syphilis; influence du traitement

Si l'étude que nous venons de faire peut déjà nous donner une idée de la fréquence des IDTr positives aux différentes périodes de la syphilis, elle ne permet pas de suivre l'évolution de l'allergie à la suspension purifiée de tréponèmes en fonction de l'ancienneté de la maladie ni ses variations sous l'influence du traitement.

Il était très difficile et même impossible, dans certains cas (syphilis sérologiques), de fixer avec précision la date du début de la syphilis. Aussi, considérant que la grande majorité des syphilis primaires avaient été contractées entre 20 et 30 ans (nous nous sommes basés sur les fiches de déclaration relevées à la Clinique Dermato-Syphiligraphique de l'Antiquaille dans les années 1949 à 1953 et portant sur 72 syphilis primaires); nous avons classé les malades suivant leur âge, sans tenir compte de la date probable du chancre. Nous concevons qu'une telle manière de faire soit forcément entachée d'erreurs mais nous n'avons pas la prétention de vouloir établir une courbe exacte, nous voulons simplement essayer de donner une idée de l'évolution de l'allergie à la suspension de tréponèmes au cours de la syphilis et surtout d'exté-

rioriser les modifications que le traitement peut lui apporter. Aussi, les graphiques que nous avons établis tirent-ils leur intérêt plus de leur comparaison que de leur valeur absolue (l'erreur se retrouvant sensiblement identique pour chacun d'eux).

Nous avons porté en abscisses l'âge des malades, classés par tranche de 10 ans, et en ordonnées le pourcentage des IDTr positives.

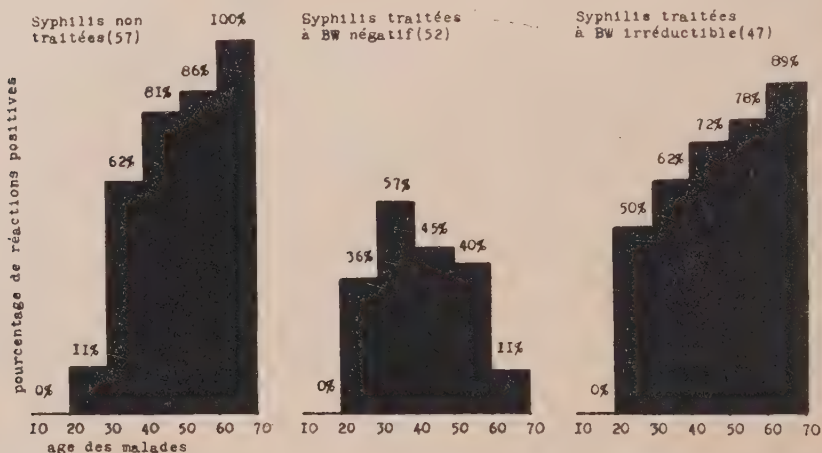


Fig. 5. — Graphique représentant le pourcentage des réactions positives en fonction de l'âge des malades.

1. **Syphilis non traitées.** - Les syphilis congénitales étant éliminées, le graphique se rapportant à 57 cas de syphilis non traitées montre très nettement que le pourcentage des IDTr positives croît avec l'ancienneté de la syphilis.

Comparée à celle de la sérologie classique, la courbe des IDTr positives en représente donc l'inverse et elle se rapprocherait plutôt de celle des tests de Nelson positifs bien qu'elle présente un retard considérable par rapport à cette dernière. C'est d'ailleurs de cette zone à Nelson positif et IDTr négative que celle-ci tire une grande partie de son intérêt.

2. **Syphilis traitées à sérologie négative.** - Chez 52 syphilitiques anciens, traités régulièrement pendant au moins quatre ans, à sérologie classique négative, on assiste à un fléchissement de l'allergie cutanée à la suspension de tréponèmes que la comparaison de ce graphique au précédent fait ressortir d'une façon évidente.

Nous n'avons pas tenu compte des résultats du test de Nelson (qui d'ailleurs n'avait pas été pratiqué chez tous les malades) mais nous avons remarqué que la variation des pourcentages des Nelson positifs par rapport à l'âge représentait une courbe grossièrement superposable à celle des IDTr positives, cette dernière ne baissant que beaucoup plus tardivement. Faudrait-il donc considérer l'IDTr négative comme un test de guérison ? La question demande évidemment à être approfondie. En tout cas, elle ne pourrait prétendre à ce rôle qu'en présence d'un test de Nelson négatif qui exclurait l'éventualité d'une syphilis nerveuse dans laquelle, nous l'avons vu, l'IDTr peut être négative. Elle n'a donc dans ces cas qu'un rôle complémentaire.

3. Syphilis traitées à sérologie irréductible. - Le graphique que nous avons établi à propos de 47 syphilitiques régulièrement traités pendant au moins quatre ans mais qui gardent cependant une sérologie positive (et, bien sûr, un test de Nelson positif) est presque identique à celui des syphilis non traitées. L'allergie à la suspension de tréponèmes n'est donc pas influencée par le traitement lorsque celui-ci s'avère incapable de négativer la sérologie. Du point de vue de l'allergie cutanée, cette catégorie de malades se comporte donc comme des syphilitiques non traités. Ce fait qui ne semble pas, à notre connaissance, avoir jusqu'à présent retenu l'attention des auteurs, devrait faire considérer avec prudence la conduite à tenir en face de ces malades. Ne sont-ils pas encore exposés, dans une plus petite mesure peut-être que les syphilitiques latents non traités, à certains accidents, puisqu'ils possèdent une allergie identique ? Il existe malheureusement assez peu de statistiques importantes sur l'avenir de ces malades lorsqu'on arrête tout traitement. Nous pensons donc que l'étude de l'allergie cutanée ne peut qu'inciter à adopter l'attitude de prudence préconisée par le Professeur Gaté : traitement indéfiniment prolongé si la sérologie ne se négative pas. Peut-être traitera-t-on ainsi de simples cicatrices sérologiques, mais nous pensons que toutes les sérologies irréductibles ne ressortent pas forcément de ce mécanisme.

Il serait intéressant d'apporter une courbe analogue de syphilis traitées à sérologie négative, gardant un Nelson positif. Si la pratique de l'IDTr dans cette catégorie permettait de construire une courbe en fonction de l'âge, de même profil que celle des syphi-

lis non traitées, nous pensons que cela serait un argument intéressant pour apprécier la valeur encore très discutée de ces tests de Nelson irréductibles.

II. — RÉSULTATS DE L'EXPÉRIMENTATION CHEZ L'ANIMAL

L'étude de l'IDTr dans la syphilis expérimentale du lapin aurait dû nous permettre de suivre plus facilement que chez l'homme l'évolution de l'allergie cutanée à la suspension de tréponèmes.

Or, sur 20 lapins inoculés depuis une période allant de un à dix mois, 4 seulement (inoculés depuis 10, 3 et 2 mois) présentèrent des IDTr positives (encore ne le furent-elles que faiblement) et tous des IT négatives. Pourtant, l'infection avait suivi son cours normal, comme le prouvent les réactions de Nelson effectuées dans le sérum des animaux.

D'ailleurs, dans une expérimentation analogue (6), Marshak et Rothmann avaient, eux aussi, obtenu des résultats moins nets chez l'animal que chez l'homme et sensiblement comparables aux nôtres.

Cette discordance peut être interprétée différemment. On sait déjà que le lapin fait moins souvent que l'homme des manifestations tertiaires et tous les animaux que nous avons étudiés ne présentaient aucun signe clinique de syphilis. Faut-il rendre l'anergie responsable de cette absence de lésions tertiaires, comme le pensent Bessemans et de Potter (113) ? Le lapin fait-il une syphilis nerveuse latente qui expliquerait cette anergie relative que nous avons constatée chez l'homme ? (Le seul échantillon de liquide céphalo-rachidien que nous avons pu recueillir présentait un Nelson positif). Ou bien faut-il admettre que l'aptitude réactionnelle de la peau de l'animal n'est pas identique à celle de l'homme, comme les réactions tuberculiniques du lapin nous en donnent un exemple ?

CHAPITRE IV

ESSAI D'INTERPRÉTATION DU MÉCANISME DE LA RÉACTION

Les recherches entreprises actuellement au Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine par J. Tivolet, M. Rolland et nous-même sous la direction du Professeur Sohier, concernent surtout le test de Nelson et les méthodes sérologiques mais elles peuvent trouver une application dans l'étude qui nous intéresse. Nous allons essayer, dans ce chapitre, de donner une idée des déductions que l'on peut déjà en tirer.

I. — ROLE RESPECTIF DU TRÉPONÈME ET DE L'ANTICORPS DANS LE DÉTERMINISME DE L'IDR

Il ne faut pas perdre de vue que la suspension de tréponèmes que nous avons utilisée est en réalité constituée de tréponèmes sensibilisés, c'est-à-dire d'un complexe tréponèmes/anticorps, anticorps que le lapin produit lui-même du fait de l'infection expérimentale. Cette sensibilisation peut être gênante dans la pratique du test de Nelson en provoquant parfois un taux d'immobilisation non spécifique plus ou moins important.

C'est pour empêcher la production d'anticorps par le lapin que Nelson a préconisé récemment d'irradier les animaux aux rayons X, avant l'inoculation à la dose de 600 r en une seule séance. Des contrôles ont permis de montrer que ce but avait été atteint (117).

En suivant la même technique, nous avons pu préparer une suspension de tréponèmes non sensibilisés. Ainsi, en comparant

les résultats des intradermo-réactions effectuées chez un même malade d'une part avec cette suspension et d'autre part avec une suspension de ces mêmes microorganismes plus ou moins sensibilisés, il doit être possible de savoir quels sont respectivement les rôles des corps tréponémiques et des anticorps dans la production de l'allergie cutanée. (Afin d'accentuer encore la différence, nous avons essayé de préparer une suspension de tréponèmes à partir d'orchites anciennes, mais les difficultés d'extraction, probablement dues aux réactions scléreuses des testicules, ne nous ont pas permis d'obtenir une suspension suffisamment concentrée.) Naturellement, les deux suspensions doivent présenter la même concentration de tréponèmes (nous avons vu, en effet, que l'intensité de l'IDTr pouvait varier avec la concentration de la suspension).

Or, chez 15 syphilitiques à IDTr positive, nous n'avons pas constaté de différences appréciables, ni dans l'intensité, ni dans la durée de la réaction entre les IDTr sensibilisées et les IDTr non sensibilisées.

On pourrait donc en conclure que les antigènes ou allergènes qui interviennent dans le déterminisme de la réaction ne paraissent pas modifiés par la fixation d'anticorps sur le tréponème.

II. — TENTATIVES D'IDENTIFICATION DE L'ANTIGÈNE ALLERGISANT

Puisque le rôle essentiel dans la provocation de la réaction allergique semble détenu par le corps tréponémique, il serait intéressant de savoir quel est le constituant responsable de cette allergie.

En suivant la technique de Fuller, déjà employée par Agnez pour le streptocoque (118), par Muniz pour le *Trypanosoma Cruzi* (119) et par Robinson et Wichelhausen pour les spirochètes de la bouche (120), nous avons essayé d'isoler la fraction polysaccharidique des tréponèmes et nous nous proposons d'étudier son pouvoir allergique chez le syphilitique.

Sur le tréponème pâle, ces tentatives n'ont pas donné encore de résultats positifs mais rien ne s'oppose, théoriquement du moins, à leur réussite et le problème reste d'ordre purement technique.

On conçoit l'intérêt de telles recherches, visant à isoler les divers antigènes tréponémiques, et dont on commence à entrevoir la portée dans le domaine de la sérologie. Leur application à l'étude de l'allergie syphilitique permettrait de pousser plus à fond l'analyse antigénique du tréponème en découvrant l'une de ses propriétés trop souvent ignorée.

Dans le même ordre d'idée, si l'on considère que le *Treponema pallidum* et le *Treponema pertenue* se comportent, jusqu'à présent, d'une façon identique du point de vue antigénique (réagines et immobilisines), peut-être pourraient-ils s'individualiser du point de vue de leurs propriétés allergiques ? Lorsqu'on sait le rôle important joué par l'allergie dans l'évolution du pian, ces différences, si elles existaient, n'en seraient rendues que plus apparentes.

RÉFÉRENCES DES OBSERVATIONS CITÉES DANS LE TEXTE

Nos observations ayant été classées suivant l'ordre chronologique dans lequel nous avons pratiqué le test, nous donnons les références de celles qui ont été citées afin de pouvoir s'y reporter et suivre éventuellement l'évolution ultérieure de la maladie.

Obs. N°	2.	M. Jul..., 25 ans.	Service du Pr Gaté. Fiche N° 33975.		
—	17.	Mme Dej..., 59 ans.	—	—	34682.
—	26.	M. Ber..., 30 ans.	—	—	36827.
—	41.	M. Bou..., 32 ans.	—	—	36634.
—	42.	M. Lef..., 35 ans.	—	—	31050.
—	50.	M. Goy..., 50 ans.	—	—	(Vu à la consultation le 3-5-52.)
—	57.	Mlle Ros... T., 20 ans.	—	—	Fiche N° 30188.
—	58.	Mlle Ros. L..., 12 ans.	—	—	30609.
—	59.	Mlle Ros... Y., 6 ans.	—	—	30902.
—	60.	Mlle Ros... J., 2 ans.	—	—	30608.
—	61.	M. Dop..., 55 ans	—	—	15563.
—	66.	M. Dou..., 57 ans.	—	—	36934.
—	72.	M. La... Pi., 23 ans.	—	—	32841.
—	85.	Mme Duf..., 25 ans.	—	—	31766.
—	88.	M. Rou..., 45 ans.	—	—	6022.
—	91.	M. Mol..., 47 ans.	—	—	6638.
—	93.	M. Haa..., 50 ans.	—	—	37312.
—	95.	M. Bla..., 22 ans.	—	—	37031.
—	100.	M. Sah..., 43 ans.	—	—	37326.

—	102.	M. Ham..., 44 ans.	—	—	—	37281.
—	103.	M. Tal..., 53 ans.	—	—	—	26945.
—	110.	M. God..., 36 ans.	Service de Dermato-Vénéréologie de l'Hôpital Desgenettes (Médecin-Commandant Olivier).			
—	117.	M. Laf..., 9 ans.	Service du Pr Gaté. (Vu à la consultation le 13-11-52.)			
—	121.	M. Bac..., 66 ans.	—	—	Fiche N° 36845.	
—	131.	M. Rie..., 40 ans.	—	—	—	37424.
—	135.	M. Fra..., 30 ans.	—	—	—	37439.
—	140.	Mme Bru..., 62 ans.	—	—	—	37395.
—	143.	M. Rac..., 34 ans.	—	—	—	30336.
—	158.	Mme Jac..., 60 ans.	—	—	—	34184.
—	189.	Mme Kan..., 34 ans.	—	—	—	35364.
—	206.	M. Ais..., 30 ans.	—	—	—	37614.
—	225.	Mlle Vio..., 37 ans.	—	—	—	32994.
—	226.	M. Sou..., 44 ans.	—	—	—	25253.
—	227.	M. Com..., 35 ans.	—	—	—	23841.
—	247.	Mlle Bou..., 17 ans.	—	—	—	37622.
—	248.	M. Bo..., 43 ans.	Service de Neurologie de l'Antiquaille (Dr P. Girard).			
—	250.	M. Bea..., 54 ans.	Service du Pr Gaté. Fiche N° 37694.			
—	256.	M. Kes..., 40 ans.	—	—	—	28376.
—	288.	Mlle Gou..., 22 ans.	—	—	—	37739.
—	293.	M. Har..., 24 ans.	—	—	—	37761.
—	296.	M. Mar..., 45 ans.	—	—	(Vu à la consultation le 17-2-53.)	

CONCLUSIONS

L'intradermo-réaction aux suspensions de tréponèmes formolés (souche Nichols pathogène) paraît constituer une méthode sensible et spécifique d'exploration de l'allergie cutanée dans la syphilis.

Notre expérimentation fait ressortir les points suivants :

- La spécificité de la réaction a été jusqu'ici absolue.
- Les résultats qu'elle donne sont indépendants des modifications sérologiques révélées par les méthodes dites classiques (fixation du complément et floculation) et par le test d'immobilisation de Nelson.
- La réaction a été négative dans la syphilis primaire et dans la grande majorité des syphilis secondaires.
- Elle a été constamment positive dans toutes les formes de la syphilis tertiaire ainsi que dans la syphilis congénitale tardive.
- Dans les syphilis nerveuses, les syphilis sérologiques et les syphilis traitées, elle n'a été positive que d'une façon inconstante.
- Si l'on étudie la positivité de la réaction en fonction de l'âge des sujets (et ainsi indirectement du délai écoulé depuis le début de l'infection syphilitique), on constate que les taux augmentent avec l'âge aussi bien pour les syphilis non traitées que pour les syphilis traitées mais dont les réactions sérologiques classiques demeurent positives. Elle décroît par contre dans les syphilis dont le traitement a provoqué la négativation de ces réactions.
- Dans la syphilis expérimentale du lapin, l'étude de l'intradermo-réaction a donné des résultats dont l'interprétation est difficile.

— Les suspensions de tréponèmes plus ou moins sensibilisés et celle des mêmes microorganismes sur lesquels ne se sont pas fixés d'anticorps avant prélèvement chez le lapin donnent, chez un même sujet, des résultats identiques.

— Il y aurait intérêt, et ces recherches sont en cours, à préciser le rôle des divers constituants du tréponème dans le déterminisme des réactions cutanées chez les syphilitiques.

Vu :

Le Doyen,

H. HERMANN.

Le Président de la Thèse :

J. GATÉ.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 21 Mai 1953.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

André ALLIX

BIBLIOGRAPHIE

1. DEGOS. — La réaction à la luétine en syphiligraphie. Bull. Soc. Dermat. Syp., **48**, 376 (1941).
2. LAVERGNE. — « Tréponème test » intradermo-réaction pour le diagnostic de la syphilis. Gaz. Méd. de France, **59**, 278 (1952).
3. EAGLE et FLEISCHMANN. — The antibody reponse in rabbits to killed suspension of pathogenic *T. Pallidum*. J. Exp. Med., **87**, 369 (1948).
4. NELSON. — Factors affecting the survival of *treponema pallidum* in vitro. Am. J. Hyg., **48**, 102 (1948).
5. MAGNUSON EAGLE et ELEISHM. — The minimal infectious inoculum of *spirocheta pallida* (Nichols stain) and consideration of its multiplication in vivo. Am. J. Syp. Gonor Ven. Dis., **32**, 1 (1948).
6. MARSHAK et ROTHMANN. — Skin testing with a purified suspension of *treponema pallidum*. Am. J. Syp. Gonor. Ven. Dis., **35**, 35 (1951).
7. JADASSOHN. — Syphilidologische beiträge. Arch. F. Derm. U. Syph., **84**, 45 (1907).
8. TEDESCHI. — Fenomni di allergia nei sifilitici, cutireazione sifilitica. Gazz. Osp., **29**, 620 (1908).
9. MEIROWSKY. — Ueber die diagnostische und spezifische bederturg der V. Pirquetschen hautreaction. Arch. F. Derm. U. Syph., **94**, 335 (1909).
10. CIUFFO. — Tentativi di cuti et oftalmoreazione nella sifilide. Gior. Ital. Mal. Venere. Pelle., **44**, 170 (1909).
11. NOBL et FLUSS. — Zur intracutanreaction bei syphilis. Wien. Klin. Wschr., **25**, 475 (1912).
12. NICOLAS, FAVRE, GAUTIER et CHARLET. — Intradermo-réactions et cuti-réaction avec la syphiline chez les syphilitiques. Lyon Méd., **114**, 621 (1910).
13. BERTIN et LE BRUYANT. — Essais infructueux de cuti-réaction dans la syphilis avec des extraits de foie hérédo-syphilitiques. C. R. Soc. Biol. Paris, **62**, 579 (1910).

14. FONTANA. — Sulla diagnosi della sifilide mandionte la intradermoreazione. Gazz. Osp., **32**, 1259 (1911).
15. GAVINI. — La cutireazione con la tuberculina nella infezione sifilitica. Congr. Inter. Dermat. Rome, 1912.
16. NAKATO. — Experimentelle und klinische studien über cutireaktion und anaphylaxie bei syphilis. Arch. F. Derm. U. Syph., **116**, 281 (1913).
17. BENEDEK. — Ueber hautreaction mit Noguchi luetin beim parasymphilis. Munch. Med. Woch., **60**, 2033 (1913).
18. FISCHER et KLAUSNER. — Ein beitrage zur Kutanreactionen der syphilis. Wien. Klin. Woch., **26**, 49 (1913).
19. KLAUSNER. — Ueber eine klinisch werwerbare kutanreaction auf tertiar syphilis. Wien. Klin. Woch., **26**, 973 (1913).
20. BOAS et STRUP. — Untersuchungen über cutanreactionen mit organextrakten beim syphilitiken. Arch. F. Derm. P. Syph., **120**, 730 (1914).
21. MULLER et PLANNER. — Kombinierte neosalvarsan und organluetintherapie bei einem falle maligner lues. Munch. Med. Woch., **68**, 1393 (1921).
22. PLANNER. — Cutireactionen. Handbuch der haut und geschlechtskrankheiten, **15/2**, 468 (1929).
23. LAUTERSTEIN et PLANNER. — Die praktische verwerthbarkeit der organluetinreaction und der augenheilkunde. Klin. Mbl. Augenheilk., **67**, 78 (1921).
24. PISCHEL-DOHRMANN. — The organluetin reaction in the diagnosis of interkeratitis. Arch. of Oph., **56**, 249 (1927).
25. MARTENSTEIN et GRANZOW-IRRGANG. — Ueber positive luetinreaktionen bei lupus erythematoses. Arch. F. Derm., **156**, 191 (1926).
26. HOLLENDER. — Organic luetine. Arch. of Derm. and Syph., **17**, 797 (1928).
27. CAESAR. — Luetische hautreaktionen. Zbl. Hautkrkh., **25**, 820 (1928).
28. BUSSON. — Ein luetinpropark. Wien. Klin. Woch., **37**, 333 (1924).
29. SKAWIT. — Luetinreaktion und hämogramm bei impfmalaria. Munch. Med. Woch., **72**, 762 (1925).
30. RABITSH. — Wassermann, Meinicke und Luetinreaction bei augenkrankungen. Z. Augenheilk., **58**, 201 (1926).
31. WOLF. — Über das organluetin als diagnostikum und therapeutikum. Wien. Med. Wsch., **77**, 199 (1927).
32. LEHNER et RAJKA. — Die luetinreaktion bei der syphilis. Derm. Wsch., **84**, 502 (1927).
33. SAINZ DE AJA et PELAYO GOMEZ MARTINEZ. — Die luetinreaction bei lues. Acta Derm. Vener., **19**, 167 (1927).
34. CAESAR. — Weruche mit laetin Busson. Z. Hautkrkh., **31**, 101 (1929).

35. NOGUCHI. — La luétine-réaction de la syphilis. *Presse Méd.*, **21**, 757 (1913).
36. GRADWOHL. — The luetintest of syphilis. *Med. Rec.*, **81**, 973 (1927).
37. FOX. — Experience with the luetinreaction. *J. Dis. Inc. Syph.*, **30**, 465 (1912).
38. FAGINOLI et FISICHELLA. — Über die cultireaktion von Noguchi bei syphilis. *Ber. Klin. Wsch.*, **50**, 1811 (1913).
39. WOLFSOHN. — The cutaneous reaction in syphilis. *J. Amer. Med. Assoc.*, **60**, 1855 (1913).
40. MARIE (A.) et ALCOCK (B.). — Note sur 100 réactions à la luétine. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, **36**, 579 (1913).
41. RYTANIA. — The luetintest in the diagnostic of syphilis. *Med. Rec.*, **83**, 384 (1913).
42. KALISKI. — The luetin skin reaction in syphilis. *Ny. Med.*, **98**, 24 (1913).
43. BOAS et DIRLEVSEN. — Untersuchungen über Noguchis luetinreaction. *Arch. F. Derm.*, **116**, 852 (1913).
44. FOSTER. — Noguchi's luetin reaction in syphilis. *J. Amer. Med. Assoc.*, **146**, 645 (1913).
45. DESNEUX. — Cuti-réaction à la luétine chez les syphilitiques. *J. Méd. Bruxelles*, **42**, 437 (1913).
46. LOWENSTEIN. — Die luetinreaktion nach Noguchi bei augenkrankheit. *Med. Klin*, **9**, 410 (1913).
47. BAERMANN et HEINEMANN. — Die intracutanreaktion bei syphilis und franbösie. *Munch. Med. Wsch.*, **59**, 1554 (1921).
48. KOEMMER. — Intracutanreaktion mit spirochätenextrakt. *Munch. Med. Wsch.*, **59**, 1554 (1921).
49. CEDERCREUTZ. — Noguchis luetinreaktion. *Derm. Wsch.*, **60**, 62 (1915).
50. GAVINI. — La cutireazione nella sifilide. *Esperienza con la luetina di Noguchi*. *Rifor. Med.*, **29**, 985 (1913).
51. TZANK et ALCOOK (B.). — A propos de la luétine. *Bull. Soc. Franç. Derm.*, **24**, 502 (1913).
52. LAGANE et ALCOOK (B.). — Note sur l'intradermo-réaction à la luétine dans la syphilis et quelques maladies infectieuses. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **36**, 797 (1913).
53. JEANSELME. — De la luétine réaction. *Bull. Soc. Franç. Derm.*, **25**, 27 (1914).
54. JORTAIN. — Etude sur la cutiréaction à la luétine. *Bull. Soc. Franç. Derm.*, **24**, 507 (1913).
55. BURNIER. — La cutiréaction à la luétine. *Bull. Soc. Franç. Derm.*, **25**, 31 (1914).
56. STOKES. — Luetinreaction produced by agar. *J. Amer. Med. Assoc.*, **68**, 1092 (1917).

57. Mc NEIL. — Experiences with Noguchi's luetintest for syphilis. J. Amer. Med. Assoc., **62**, 529 (1914).
58. KOLMER. — Cutaneous allergie in syphilis with special reference to the luetinreaction and necessity for controls in cutaneous test. J. Amer. Med. Assoc., **76**, 2063 (1922).
59. BUSACCA. — Über eine neue intracutanereaktion bei syphilis. Wien. Klin. Wsch., **35**, 523 (1922).
60. GUTTMANN et KROPATSCH. — Das verhalten der intracutanen pferdeserum und gelatinereaktion bei lues. Wien. Klin. Wsch., **37**, 138 (1924).
61. CATIA. — Le protéino-pronostic de la syphilis par l'intradermo-réaction de protéines aspécifiques. Annl. Mal. Vénér., avril 1930, p. 286.
62. LOEPER, DESOIS et DUROEUX. — La dermo-réaction au glychocolate de soude chez les syphilitiques. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, **30**, 893 (1910).
63. SHERRICK. — The effect of potassium iodid on the luetin reaction. J. Amer. Med. Assoc., **65**, 404 (1919).
64. BORBERG. — Über die spezifitat der luetinreaction. Derm. Wsch., **67**, 702 (1918).
65. KISSMEYER. — Luetinreaction, eine jodwirkung ? Ref. : Derm. Wsch., **67**, 702 (1918).
66. KOLMER. — The effect of potassium iodid on the luetinreaction. J. Amer. Med. Assoc., **67**, 718 (1916).
67. BLECHMANN, DELORT et TULASNE. — Résultats comparatifs de la réaction à la luétine et de la réaction de Wassermann dans la syphilis héréditaire. Ann. Mal. Vénér., février 1915, p. 121.
68. BURNIER. — La cutiréaction dans la syphilis. Ann. Mal. Vénér., janvier 1914, p. 1.
69. ALDERSON. — Value of tests with commercial luetin. Arch. Derm. Syph., **5**, 601 (1922).
70. SMITH et GILL. — Non specificity of the luetin test. Amer. J. Syph., **9**, 292 (1927).
71. KAST et KOLMER. — Concerning the cultivation of spirocheta pallida. Amer. J. Syph., **8**, 145 (1929).
72. ARISTOWSKY et HAELTZER. — Zur frage der kultivivierung der spirocheta pallida in füssigen näbrfödern. Klin. Woch., **4**, 2016 (1925).
73. REITER. — Die praktische verwertung der reinkultur von spirochaeta pallida und dentium. Dtsch. Med. Wsch., **52**, 729 (1926).
74. MULZER. — Superinfektionsversuche mit einem durch verumpfung von kulturspirochaeta gewonnenen stamm. Munch. Med. Wsch., **75**, 169 (1928).

75. POCKELS. — Hautproben mit obgetöten *spirochaeta pallida* suspensionen. Mschr. Kinderheilk., **36**, 501 (1927).
76. WICHMANN. — Erfahrungen mit einem neuen syphilis diagnostikum aus pallidareinkultur. Derm. Wsch., **84**, 697 (1927).
77. JOSEPH. — Über diagnostische hautreaktionen mit kulturspirochäten. Klin. Wsch., **8**, 281 (1929).
78. OHYA. — Etudes expérimentales de la culture pure du spirochète pâle. Sur l'intradermo-réaction par le spirochète pâle cultural (Souche Kroo). Acta. Derm., **20**, 46 (1932).
79. BESSEMANS. — Sur les relations de parenté qui unissent le *treponema pallidum* Noguchi au virus neurotrope de Levaditti et au *treponema cuniculi*. C. R. Soc. Biol., Séance Belge, **97**, 1175 (1927).
80. BESSEMANS. — Sur les formes différentes et le pouvoir pathogène de l'agent étiologique de la syphilis. Revue de Médecine, **49**, 581 (1932).
81. BESSEMANS et DE GREEST. — Contribution à l'étude du *treponema pallidum* Aristowsky-Haeltzer ; caractères cultureux et morphologiques. C. R. Soc. Biol., Séance Belge, **99**, 1877 (1928).
82. BESSEMANS et LAEYEN (V.). — Sur l'isolement in vivo du tréponème pâle et sur la sémiologie de la syphilis expérimentale du lapin. Arch. Intern. Méd. Exp., **4**, 471 (1925).
83. DUJARDIN. — Un essai de systématisation de la syphilis. Bull. Soc. Roy. Soc. Méd. et Nat. Bruxelles, **5**, 54 (1922).
84. DUJARDIN. — L'allergie au cours de la syphilis. Paris Méd., **51**, 210 (1924).
85. DUJARDIN et DECAMPS. — L'allergie, une constituante du terrain. Etude pathogénique et thérapeutique. Arch. Inter. Med. Exp., **1**, 539 (1925).
86. DUJARDIN et WISER. — Les intradermo-réactions positives au luotest dans la syphilis allergique précoce et tardive. Bruxelles Méd., **42**, 1133 (1930).
87. DUJARDIN. — Peut-on provoquer l'allergie ou hypersensibilité au cours de la syphilis nerveuse ? Jour. Neuro. et Psych., **2**, 1 (1932).
88. NICOLAS, FAVRE et CHARLET. — Réactions des syphilitiques à la tuberculine. Soc. Méd. Hôp. Lyon, 1^{er} mars 1910, p. 413.
89. GOUGEROT et PEYRE. — Protéino-pronostic et protéino-thérapie de la syphiils. Monde Méd., **720**, 969 (1927).
90. FELLNER. — The effect of inoculation malaria serum on the course of the luetin reaction. Derm. Zeitschr., **60**, 41 (1930).
91. HANOUN. — L'allergie cutanée dans la syphilis. Thèse, Alger, 1927.
92. MONTELLIER. — Congrès d'Alger, avril 1930.
93. ARTOM et FORNANA. — Ricerche sperimentale sulla reattività cutanea nel corso della sifilide. Fior. Ital. Derm. Sif. Fasc. 3, juin 1928.

94. BIZZOZERO et BERNUCI. — Allergie et superinfection. *Ann. Derm. Syph.*, **9**, 553 (1928).
95. GRZYBOWSKI. — Die allergie der haut beim der syphilis. *Acta Derm. Vener.*, **11**, 55 (1930).
96. SEZARY et COMETOU. — L'allergie cutanée au sérum de cheval dans les différentes formes de la syphilis. *Ann. Derm. Syph.*, **11**, 1138 (1930).
97. SERRANO (Gregorio et Garcia). — L'allergie cutanée dans la syphilis. *Ann. Mal. Vénér.*, juin 1932, p. 547.
98. MIGRANOT. — Thèse, Nancy, 1935.
99. GASTINEL et PLUVENIS. — La syphilis expérimentale. Etude critique et nouvelles recherches. Masson, édit., 1934.
100. TROSSARELLO. — Intradermoreazione nella sifilide mediante estratto di sifiloma scrotale di coniglio. *Gazz. Osp.*, **35**, 457 (1914).
101. BRANDT. — Das luotest Muller-Brandt. *Sauchenbekampfg.*, **6**, 183 (1929).
102. FESSLER. — Die diagnostische kerwendbarkeit das luotest. *Arch. F. Derm. U. Syph.*, **163**, 271 (1931).
103. FELLNER. — Zur specificitat der luetin reaktion. *Arch. F. Derm. U. Syph.*, **164**, 436 (1932).
104. KINDLER. — Ueber das verhalten der luetinreaktion bei der kongenitalen syphilis. *Derm. Woch.*, **92**, 598 (1931).
105. HEDEN. — Ueber intradermale und intravenöse verabeichung von luetin aus syphilitischen kaninchentestis bergestellt. *Acta Derm. Vener.*, **17**, 307 (1936).
106. KOLMER, TUFT et RULE. — A study of luetin prepared of syphilitic rabbitt testicular issue. *Amer. J. Syph.*, **14**, 241 (1930).
107. GANDY. — The interpretation of the dermoluetin réaction in syphilis. *Arch. of Derm. and Syph.*, **24**, 937 (1931).
108. AMBLER. — Valeur diagnostique de la réaction à la luétine organique. *Ann. Mal. Vénér.*, janvier 1934, p. 50.
109. BARKER. — Value of organic luetin in diagnostic and treatment of syphilis. *Arch. of Derm. and Syph.*, **30**, 676 (1934).
110. Report of the council on pharmacology and chemistry of the A.M.A. Organic luetin non acceptable for N.N.R. *J. Amer. Med. Assoc.*, **101**, 929 (1933).
111. NOGUCHI. — A cutaneous reaction in syphilis. *J. Exp. Med.*, **14**, 557 (1911).
112. UHLENMUTH et MULZER. — Experimentelle syphilis. *Handb. Haut. und Geschlechtskrankh.*, **4**, 322 (1927).
113. BESSEMANS et DE POTTER. — Sensibilité intradermique du lapin normal et syphilitique aux injections de protéines non spécifiques et

de produits préparés avec le *treponema pallidum* des lésions ou des cultures. C. R. Soc. Biol., Séance Belge, **104**, 339 (1930).

114. BOREL. — Nouvelle technique pour la production de l'orchite aiguë précoce syphilitique chez le lapin. Soc. Biol., janvier 1952.

115. COUDERT (J.) et SIMERAY (A.). — A propos de la réaction obtenue avec une suspension de tréponèmes tués. Présentation iconographique et caractères histologiques de la réaction dans un cas typique, et

SIMERAY (A.). — Note préliminaire sur le test à la suspension de tréponèmes dans la syphilis. Soc. Fr. Derm. Syph. Réunion de Lyon, 27 février 1953 (à paraître).

116. THIVOLET (J.), SIMERAY (A.), ROLLAND (M.) et CHALLUT (F.). — Etude de l'intradermo-réaction aux suspensions de tréponèmes formolées (souche Nichols pathogène) chez les syphilitiques et les sujets normaux. Soc. Fr. Micr. Séance de février 1953 (à paraître).

117. NELSON. — Le test d'immobilisation des tréponèmes et le phénomène de l'adhérence-disparition dans la syphilis. Presse Médicale, **81**, 12 (1952).

118. AGNEZ. — Contribution à l'étude des streptocoques Scarlatins par la méthode des précipitations. Thèse, Lyon, 1944.

119. MUNIZ et FREITAS. — Contribueção para o diagnostico da « Doença de Chagas » pelas reacões de imunidade i estudo comparativo entre as reacões de aglutinaçæ e fixacao do complemento. Mem. do. Inst. Oswaldo. Cruz., **41**, 303 (1944).

120. ROBINSON et WICHELHAUSEN. — The problem of identification of oral spirochetes and description of a precipitin test for their serological differentiation. Bull. Johns Hopkins Hosp., **79**, 436 (1946).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
CHAPITRE PREMIER — HISTORIQUE	15
I. — L'allergie cutanée aux extraits d'origine humaine	15
II. — L'allergie cutanée aux extraits de cultures de tréponèmes	17
III. — L'hétéro-allergie dans la syphilis	20
IV. — L'allergie cutanée aux extraits d'origine animale	23
V. — Etat actuel de la question	24
VI. — L'allergie cutanée dans la syphilis expérimentale	25
CHAPITRE II. — TECHNIQUE	27
I. — Préparation de la suspension purifiée de tréponèmes	27
II. — Technique du test. Aspect de la réaction	29
CHAPITRE III. — RÉSULTATS - DÉDUCTIONS	33
I. — Résultats obtenus chez l'homme	33
A) L'intradermo-réaction à la suspension purifiée de tréponèmes dans les différentes formes de la syphilis et chez les sujets non syphilitiques	33
B) Evolution de l'allergie cutanée à la suspension purifiée de tréponèmes au cours de la syphilis ; influence du traitement	47
II. — Résultats de l'expérimentation chez l'animal	50
CHAPITRE IV. — ESSAI D'INTERPRÉTATION DU MÉCANISME DE LA RÉACTION	51
RÉFÉRENCES DES OBSERVATIONS CITÉES DANS LE TEXTE	55
CONCLUSIONS	57
BIBLIOGRAPHIE	59
